

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-064081

(43)Date of publication of application : 05.03.2003

(51)Int.Cl.

C07D471/04
A61K 31/4985
A61P 3/04
A61P 25/04
A61P 25/16
A61P 25/28
A61P 43/00

(21)Application number : 2002-201793

(71)Applicant : LAB SERVIER

(22)Date of filing : 10.07.2002

(72)Inventor : GOLDSTEIN SOLO
POISSONNET GUILLAUME
PARMENTIER JEAN-GILLES
LESTAGE PIERRE
LOCKHART BRIAN

(30)Priority

Priority number : 2001 200109260 Priority date : 12.07.2001 Priority country : FR

(54) NEW OCTAHYDRO-2H-PYRIDO[1,2-a]PYRAZINE COMPOUND, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE COMPOUND

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound useful as an antagonist of H3 type central histamine receptor and for treating cerebral aging, Alzheimer's disease, etc., and a medicine containing the same.

SOLUTION: This compound is represented by formula (1) [Ra is a linear or branched alkylene chain; X is a group selected from W1, -C(W1)-W2-, -W2-C(W1)-, etc.; Y is an aryl group, a heteroaryl group or a condensed bicyclic group represented by formula (II) (A is a nitrogen-containing heterocycle which is unsaturated or partially saturated, optionally contains a second hetero atom and has 4-7 ring members; B is a phenyl ring optionally substituted with one or more groups defined in the description)], its isomer or its additional salt of the compound and a pharmacologically acceptable acid or base.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 10.07.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2003-64081
(P2003-64081A)

(43)公開日 平成15年3月5日(2003.3.5)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)	
C 0 7 D 471/04	1 2 0	C 0 7 D 471/04	1 2 0	4 C 0 6 j
A 6 1 K 31/4985		A 6 1 K 31/4985		4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/04		A 6 1 P 3/04		
25/04		25/04		
25/16		25/16		

審査請求 有 請求項の数17 O L (全 34 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2002-201793(P2002-201793)	(71)出願人	500287019 レ ラボラトワール セルヴィエ フランス国、エフ-92415 クールベロ ワ・セデックス、リュ・カルル・エベル 1
(22)出願日	平成14年7月10日(2002.7.10)	(72)発明者	ソロ・ゴールドスタン フランス国、92150 シュレン、リュ・デ ュ・バク 11
(31)優先権主張番号	0 1 0 9 2 6 0	(74)代理人	100078662 弁理士 津国 肇 (外1名)
(32)優先日	平成13年7月12日(2001.7.12)		
(33)優先権主張国	フランス (F R)		

最終頁に続く

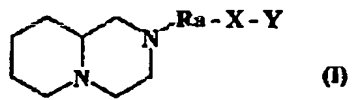
(54)【発明の名称】 新規なオクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン化合物、それらの製造方法およびそれらを含む医薬組成物

(57)【要約】 (修正有)

【課題】H3タイプの中樞ヒスタミンレセプターの拮抗薬、大脳老化、アルツハイマー病等の治療に有用な新規な化合物、および、それらを含む医薬品を提供する。

【解決手段】式(I)に示す化合物、それらの異性体および薬学的に許容し得る酸または塩基とそれらの付加塩。

り第二のヘテロ原子を含む、4〜7の環員を有する窒素含有複素環を表し、Bは場合により記載中に定義された1個以上の基により置換されているフェニル環を表す)の縮合二環基を表す]



〔式中、R_aは直鎖状または分岐鎖状のアルキレン鎖を表し、Xは、W₁、-C(W₁)-W₂、-W₂-C(W₁)-、等から選択される基を表し、このときYは、アリールまたはヘテロアリール基あるいは、下記式：



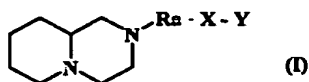
(式中、Aは不飽和または部分的に飽和され、場合によ

(2) 開2003-64081 (P2003-64081A)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)：

【化1】



〔式中、

R_a は、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキレン鎖を表し、

X は、 W_1 、 $-C(W_1)-W_2-$ 、 $-W_2-C(W_1)-$ 、 $-W_2-C(W_1)W_2-$ 、 $-W_2-R_a-$ （ここで、 R_a は、前記と同義である）、および $-CH(OR_1)-$ から選択される基を表し、ここで： W_1 は、酸素原子、硫黄原子、または式 $-NR_2-$ （ここで、 R_2 は、水素原子、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキル、アリール、アリール-(C_1-C_6)アルキル（ここで、該アルキル部分は、直鎖状または分岐鎖状である）、および直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アシルから選択される基を表す）の基を表し、

W_2 は、 W_1 に対し定義された基を表し、

R_1 は、水素原子および直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキル基から選択される基を表し、

このとき Y は、アリールまたはヘテロアリール基を表すか、あるいは X は、単結合、 $-C(W_1)-$ 、 $-W_2-C(W_1)-$ 、 $-W_2-R_a-$ および $-CH(OR_1)-$ （ここで、 W_1 、 W_2 、 R_a および R_1 は、前記と同義である）から選択される基を表し、

このとき Y は、下記式：

【化2】



〔式中、

A は、不飽和または部分的に飽和され、場合により酸素、窒素および硫黄から選択される第二のヘテロ原子を含み、場合によりオキソおよび直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキルから選択される1個以上の基により置換されている、4~7の環員を含む窒素含有複素環を表し、

B は、場合によりハロゲン原子ならびに基：ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルコキシ、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキル、直鎖状または分岐鎖状のトリハロー(C_1-C_6)アルキル、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アシル、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アシルオキシ、カルボキシ、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルコキシ-カルボニル、スルファニル、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキルスルファニルおよびアミノ（場合により直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキル、アリールおよびアリール-(C_1-C_6)アルキル（ここで、該アルキル部分は、直鎖状

または分岐鎖状である）から選択される、1個の、または2個の同一もしくは異なる基により置換されている）；から選択される1個以上の基により置換されているフェニル環を表す）の縮合二環式の基を表す）の化合物、それらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、および薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩であって、ただし下記化合物：

2-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル-1-フェニルエタノール、
3-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプロピル-3, 4, 5-トリメトキシベンゾアート、および

2-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルエチル-3, 4, 5-トリメトキシベンゾアートは、本発明の化合物に含まれず、

そして「アリール基」は、場合によりハロゲン原子ならびに基：ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルコキシ、アリールオキシ、アリール-(C_1-C_6)アルコキシ（ここで、該アルコキシ部分は、直鎖状または分岐鎖状である）、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキル、直鎖状または分岐鎖状の(C_2-C_6)アルケニル、直鎖状または分岐鎖状の(C_2-C_6)アルキニル、直鎖状または分岐鎖状のトリハロー(C_1-C_6)アルキル、カルボキシ、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルコキシ-カルボニル、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アシル、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アシルオキシ、スルファニル、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキルスルファニル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミドオキシムおよびアミノ（場合により直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキル、アリール、アリール-(C_1-C_6)アルキル（ここで、該アルキル部分は、直鎖状または分岐鎖状である）、および直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アシルから選択される、それぞれ他と独立に、1個の、または2個の同一もしくは異なる基により置換されている）；から選択される、それぞれ他と独立に、1個の、または2個の同一もしくは異なる基により置換されている、5~10の炭素原子を含む、単環または二環式芳香族系を意味すると理解され、「ヘテロアリール基」は、5~12の環員を含み、該環系に酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される、それぞれ他と独立に、同一または異なる1~3個のヘテロ原子を含む、単環または二環式芳香族系を意味し、該系のそれぞれは、場合によりアリール基の場合に上記に記載された置換基のリストから選択される、それぞれ他と独立に、1個の、または2個以上の同一もしくは異なる基により置換されていると理解され、そして「異性体」は、光学異性体、鏡像異性体およびジアステレオ異性体を含むと理解される、化合物、それらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、および薬学的に許容し得る

(3) 開2003-64081 (P2003-64081A)

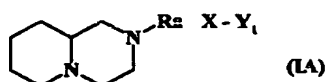
る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項2】 R_a が、直鎖状の(C_2-C_5)アルキレン鎖を表すことを特徴とする、請求項1記載の式(I)の化合物、それらの異性体、および薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項3】 R_2 が、水素原子、直鎖状もしくは分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキル基、または直鎖状もしくは分岐鎖状の(C_1-C_6)アシル基を表すことを特徴とする、請求項1記載の式(I)の化合物、それらの異性体、および薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項4】 式(IA)：

【化3】



〔式中、

R_a は、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキレン鎖を表し、

X は、 W_1 、 $-C(W_1)-W_2-$ 、 $-W_2-C(W_1)-$ 、 $-W_2-C(W_1)W_2-$ 、 $-W_2-R_a-$ (ここで、 R_a は、前記と同義である)、および $-CH(OR_1)-$ から選択される基を表し、ここで： W_1 は、酸素原子、硫黄原子、または式 $-NR_2-$ (ここで、 R_2 は、水素原子、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキル、アリール、アリール- (C_1-C_6)アルキル(ここで、該アルキル部分は、直鎖状または分岐鎖状である)、および直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アシルから選択される基を表す)の基を表し、

W_2 は、 W_1 に対し定義された基を表し、

R_1 は、水素原子および直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキル基から選択される基を表し、

Y_1 は、アリールまたはヘテロアリール基を表す〕の化合物を表すことを特徴とする請求項1記載の式(I)の化合物、それらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、および薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

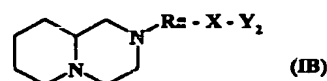
【請求項5】 X が、酸素原子、ならびに基： $-C(W_1)-W_2-$ 、 $-W_2-C(W_1)-$ および $-N(R_2)-$ (ここで、 W_1 は、酸素原子を表し、 W_2 は、酸素原子または基 $-N(R_2)-$ を表し、そして R_2 は、水素原子、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキル、アリール、アリール- (C_1-C_6)アルキル(ここで、該アルキル部分は、直鎖状または分岐鎖状である)、および直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アシルから選択される基を表す)から選択される基を表すことを特徴とする、請求項4記載の式(IA)の化合物、それらの異性体および薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項6】 Y_1 が、場合によりハロゲン、シアノ、

ヒドロキシ、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルコキシ、アリールオキシ、アリール- (C_1-C_6)アルコキシ(ここで、該アルコキシ部分は、直鎖状または分岐鎖状である)、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキル、直鎖状または分岐鎖状のトリハロー- (C_1-C_6)アルキル、メチレンジオキシおよびエチレンジオキシから選択される、1~3個の基により置換されているフェニル基、を表すことを特徴とする、請求項4記載の式(IA)の化合物、それらの異性体および薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項7】 式(IB)：

【化4】



〔式中、

R_a は、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキレン鎖を表し、

X は、単結合、 $-C(W_1)-$ 、 $-W_2-C(W_1)-$ 、 $-W_2-R_a-$ および $-CH(OR_1)-$ (ここで、 W_1 、 W_2 、 R_a および R_1 は、式(I)と同義である)から選択される基を表し、

Y_2 は、下記式：

【化5】



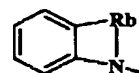
〔式中、

A および B は、式(I)と同義である)の基を表す〕の化合物を表すことを特徴とする、請求項1記載の式

(I)の化合物、それらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、および薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項8】 Y_2 が、下記式：

【化6】



〔式中、

R_b は、炭素、窒素および酸素から選択される2または3個の原子を含み、および/または場合によりカルボニル基を含む、飽和または不飽和直鎖を表す)の基を表すことを特徴とする、請求項7記載の式(IB)の化合物、それらの異性体および薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項9】 Y_2 が、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル、1H-インドール-1-イル、1H-インダゾール-1-イル、1H-ベンゾイミダゾール-1-イル、3, 4-ジヒドロ-2H-キノール-1-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-4-キノロン-1-イル、3, 4-ジヒドロ-2H-キノキサリン-1-イル

(4) 開2003-64081 (P2003-64081A)

および2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イルから選択される基を表すことを特徴とする、請求項7記載の式(I)の化合物、それらの異性体、および薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項10】 Xが、単結合を表すことを特徴とする、請求項7記載の式(1B)の化合物、それらの異性体、および薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項11】 2-[4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン、

2-[4-(3, 4, 5-トリメトキシフェノキシ)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン、

2-[4-(3, 4, 5-トリメトキシフェノキシ)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン、鏡像異性体 α 、

2-[4-(3, 4, 5-トリメトキシフェノキシ)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン、鏡像異性体 β

N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブチル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミン、

N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブチル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミン、鏡像異性体 α 、

N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブチル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミン、鏡像異性体 β 、

N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブチル)アミン三塩酸塩、

N-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブチル)アミン、

N-(3, 5-ジクロロフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブチル)アミン、

N-(2-クロロフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブチル)アミン、

2-[4-(3, 4-ジヒドロ-1(2H)-キノリル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン、

2-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン、

2-[4-(1H-インドール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン、

2-[4-(1H-インダゾール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン、
2-[4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン、鏡像異性体 α 、

2-[4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン、鏡像異性体 β 、

3-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブトキシ)ベンズニトリル、

3-メトキシ-4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブトキシ)ベンズニトリル、

2-[4-(2, 3, 4-トリメトキシフェノキシ)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン、である請求項1記載の式(I)の化合物、それらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、および薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項12】 4-[(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブチル)アミノ]ベンズニトリル、

4-(3-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプロボキシ)ベンズニトリル、

4-(3-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプロボキシ)ベンズニトリル、鏡像異性体 α 、

4-(3-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプロボキシ)ベンズニトリル、鏡像異性体 β 、

4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブトキシ)ベンズニトリル、

4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブトキシ)ベンズニトリル、鏡像異性体 α 、

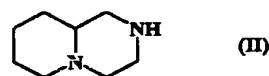
4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブトキシ)ベンズニトリル、鏡像異性体 β 、

4-(2-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルエトキシ)ベンズニトリル、である請求項1記載の記載の式(I)の化合物、それらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、および薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩。

【請求項13】 請求項1記載の式(I)の化合物の製造方法であって、

出発物質として、式(II)：

【化7】

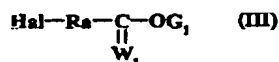


の化合物を用い、式(II)の化合物を塩基性条件下で、

(5) 開2003-64081 (P2003-64081A)

式 (III) :

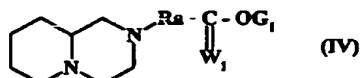
【化8】



(式中、

Hal は、ハロゲン原子を表し、 Ra および W_1 は、式 (I) と同義であり、そして G_1 は、直鎖状または分岐鎖状の (C_1-C_6) アルキル基を表す) の化合物と反応させて、式 (IV) :

【化9】



(式中、

Ra 、 W_1 および G_1 は、前記と同義である) の化合物を得、式 (IV) の化合物を加水分解し、次いで 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩と第三級アミンの存在下に、式 (V) :

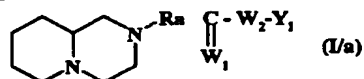
【化10】



(式中、

Y_1 は、アリールまたはヘテロアリール基を表し、そして W_2 は、式 (I) と同義である) の化合物と反応させて、式 (I) の化合物の特定の場合である式 (I/a) :

【化11】



(式中、

Ra 、 W_1 、 W_2 および Y_1 は、前記と同義である) の化合物を得、 W_1 が酸素原子を表し、そして Ra が特定の意味 R'_a を有し、直鎖状または分岐鎖状の (C_1-C_5) アルキレン鎖を表す特定の場合において、式 (I/a) の化合物を、有機合成で用いられる還元剤の作用により選択的に還元してもよく、式 (I) の化合物の特定の場合である式 (I/b) :

【化12】



(式中、

R'_a は、直鎖状または分岐鎖状の (C_1-C_5) アルキレン鎖を表し、そして W_2 および Y_1 は、前記と同義である) の化合物を得るか、あるいは、上記式 (II) の化合物を塩基性条件下で、式 (VI) :

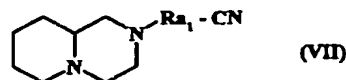
【化13】



(式中、

Hal は、ハロゲン原子を表し、そして Ra_1 は、直鎖状または分岐鎖状の (C_1-C_5) アルキレン鎖または単結合を表す) の化合物と反応させて、式 (VII) :

【化14】



(式中、

Ra_1 は、前記と同義である) の化合物を得、式 (VII) の化合物のシアノ官能基を、第一級アミンへ還元し、次いで化合物をエタノール中で、式 (VIII) :

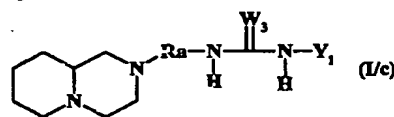
【化15】



(式中、

Y_1 は、前記と同義であり、そして W_3 は、酸素原子または硫黄原子を表す) の化合物と処理して：式 (I) の化合物の特定の場合である式 (I/c) :

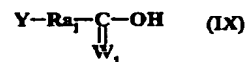
【化16】



(式中、

Ra 、 Y_1 および W_3 は、前記と同義である) の化合物を得るか、または、前記第一級アミンをカップリング条件下に、式 (IX) :

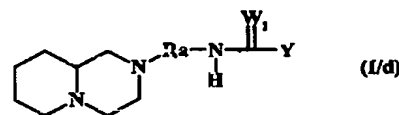
【化17】



(式中、

Y および W_1 は、式 (I) と同義であり、そして Ra_1 は、前記と同義である) の化合物と処理して： Ra_1 が単結合を表す場合に、式 (I) の化合物の特定の場合である式 (I/d) :

【化18】



(式中、

Ra 、 W_1 および Y は、前記と同義である) の化合物を得、式 (I/d) の化合物を水素化ナトリウムの存在下に、式 (X) :

【化19】

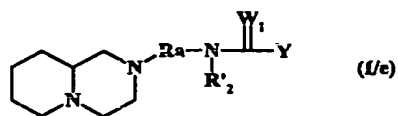


(式中、

Hal は、ハロゲン原子を表し、そして R'_2 は、水素原子の定義を除いて式 (I) の R_2 と同義である) の化合物と処理して、式 (I) の化合物の特定の場合である式 (I/e) :

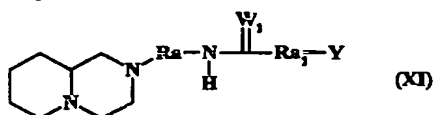
(6) 開2003-64081 (P2003-64081A)

【化20】



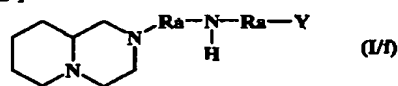
(式中、
 R_a 、 R'_2 、 W_1 および Y は、前記と同義である)の化合物を得るか、
 または、 R_{a1} が直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_5)アルキレン鎖を表す場合に、式(XI)：

【化21】



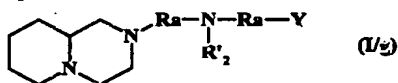
の化合物を得、これを有機合成で用いられる還元剤で処理して、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/f)：

【化22】



(式中、
 R_a および Y は、式(I)と同義である)の化合物を得、式(I/f)の化合物を、前述のように式(X)の化合物の作用に付してもよく、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/g)：

【化23】



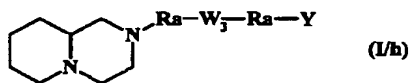
(式中、
 R_a 、 R'_2 および Y は、前記と同義である)の化合物を得るか、あるいは、前記式(II)の化合物を塩基性条件下で、式(XII)：

【化24】



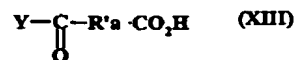
(式中、
 Y および R_a は、式(I)と同義であり、そして W_3 は、酸素原子または硫黄原子を表す)の化合物と反応させて、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/h)：

【化25】



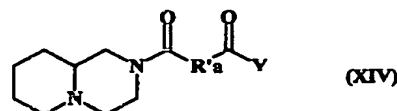
(式中、
 R_a 、 Y および W_3 は、前記と同義である)の化合物を得るか、あるいは、前記式(II)の化合物を塩基性条件下で、式(XIII)：

【化26】



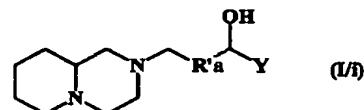
(式中、
 Y は、式(I)と同義であり、そして R'_a は、前記と同義である)の化合物と反応させて、式(XIV)：

【化27】



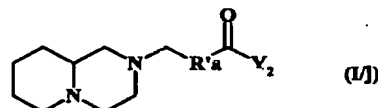
(式中、
 R'_a および Y は、前記と同義である)の化合物を得、式(XIV)の化合物を還元剤と処理して、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/i)：

【化28】



(式中、
 R'_a および Y は、前記と同義である)の化合物を得、前述のように、 Y が特定の Y_2 を表す場合に、式(I/i)の化合物を、ジメチルスルホキシド、トリエチルアミンおよびオキサリルクロリドの存在下に酸化して、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/j)：

【化29】



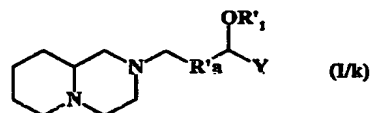
(式中、
 R'_a および Y_2 は、前記と同義である)の化合物を得るか、または式(I/i)の化合物を、式(XV)：

【化30】



(式中、
 Hal は、ハロゲン原子を表し、そして R'_1 は水素原子の定義を除いて R_1 と同義である)の化合物と反応させて、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/k)：

【化31】



(式中、
 R'_a 、 R'_1 および Y は、前記と同義である)の化合物を得るか、あるいは、前記式(II)の化合物を塩基性条件下で、式(XVI)：

(7) 開2003-64081 (P2003-64081A)

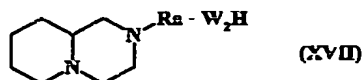
【化32】



(式中、

Halは、ハロゲン原子を表し、そして Ra および W_2 は、式(I)と同義である)の化合物と反応させて、式(XVII)：

【化33】



(式中、

Ra および W_2 は、前記と同義である)の化合物を得、式(XVII)の化合物を式(XVIII)：

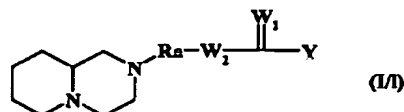
【化34】



(式中、

Halは、ハロゲン原子を表し、Yおよび W_1 は、式(I)と同義である)の化合物と処理して、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/1)：

【化35】



(式中、

Ra 、 W_2 、 W_1 およびYは、前記と同義である)の化合物を得、式(I/a)～(I/1)の化合物は、本発明の化合物の全体を構成し、必要ならば精製技術により精製し、適切ならば分離技術によりそれらの異性体へ分離し、そして所望ならば、薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩に変換することの特徴とする方法。

【請求項14】 請求項1～12のいずれか1項記載の化合物の少なくとも1種を活性成分として単独、または不活性、非毒性の薬学的に許容し得る賦形剤もしくは担体の1種以上と組み合わせて含む医薬組成物。

【請求項15】 H3タイプの中樞ヒスタミンレセプターの拮抗薬としての使用のための、請求項1～12のいずれか1項記載の活性成分の少なくとも1種を含む、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項16】 大脳老化および神経変性疾患に関連する認識不全の処置、ならびに感情障害、痙攣発作、注意力欠乏多動症候群、肥満症および痛みの処置における医薬としての使用のための、請求項1～12のいずれか1項記載の活性成分の少なくとも1種を含む、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項17】 アルツハイマー病、パーキンソン病、ピック病、コルサコフ病、ならびに血管または他に由来する前頭および大脳皮質下痴呆に関連する認識不全の処

置における医薬としての使用のための、請求項1～12のいずれか1項記載の活性成分の少なくとも1種を含む、請求項14記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、新規なオクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン化合物、それらの製造方法、およびそれらを含む医薬組成物に関する。

【0002】本発明の化合物は、H3タイプの中樞ヒスタミンレセプターとのその特異的な相互作用のために、薬学の見地から特に有用であり、大脳老化、感情障害(mood disorders)、摂食行動および覚醒と睡眠の様式に関連する神経病理、および注意力欠乏多動症候群の治療に用いられることができる。

【0003】増大した平均余命による人口の老齢化は、老化に関連する神経病理、および特にアルツハイマー病の罹病率の顕著な増大をもたらした。大脳老化および特に老化に関連する神経病理の基本的な診断の指標は、記憶および認識機能の欠損であり、それは痴呆に導いてもよい。

【0004】中枢神経システムのレベルにおいて、最近の神経薬理学の研究は、中樞ヒスタミン作動システムを介して、ヒスタミンが生理的または生理病理学的状況において神経伝達物質または神経調節物質の役割を演じることを示している(Annu. Rev. Neurosci., 1986, 9, 209-254; Physiol. Rev., 1991, 71, 1-51)。それ故に、ヒスタミンは、体温調節、神経内分泌調節、サーカディアンリズム、カタレプシー状態、自動運動性、攻撃性、摂食行動、学習および記憶、ならびにシナプスの可塑性のような、種々な生理的および行動的過程に含まれることが示されている(Hass et al., histaminergic neurones: morphology and function, Boca Raton, FL: CRC Press, 1991, pp. 196-208; Prog. Neurobiology, 2001, 63, 637-672)。

【0005】3個のヒスタミンレセプターサブタイプ(H1、H2およびH3)について、H3タイプレセプターが、ヒスタミンの放出を制御するシナプス前部の自己レセプターであることが、最初に示された(Nature, 1987, 327, 117-123)。その活性化は、負のフィードバックメカニズムによりヒスタミンの放出と合成を阻害する(Neuroscience, 1987, 23, 149-157)。ノルアドレナリン、セロトニン、ドーパミン、GABA、アセチルコリンおよびグルタミン酸のような、いくつかの神経ペプチド、および多くの神経伝達物質の放出を調節することができる、シナプス前部のヘテロレセプターの存在が、次いで示された(TIPS, 1998, 19, 177-183)。動物で実施された研究は、H3拮抗薬によるH3タイプレセプターの阻害を介して、ヒスタミンの内因性の過剰シナプスレベルでの増大は、覚醒状態、学習と記憶過程を促進し、摂食を制御し、および痙攣発作と戦うことを可能にする(Prog. Neurobiol., 2000, 63, 637-672; Neu

(8) 開2003-64081 (P2003-64081A)

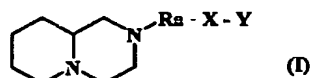
roschi. Biobehav. Rev., 2000, 24, 107-113)。結果として、H3拮抗薬の可能な治療上の適用は、大脳老化ならびにアルツハイマー病、パーキンソン病、ピック病、コルサコフ病、および血管または他の発端の前頭または大脳皮質下痴呆のような神経変性疾患に関連する認識不全の治療、ならびに感情障害、痙攣発作、注意力欠乏多動症候群、肥満症および痛みの治療である。

【0006】JP52012188、WO94/06794およびUS3388128のようないくつかの特許出願または特許明細書は、オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン構造を含む化合物を記載している。そのような化合物は、それらの血管拡張活性または低血圧症、脳虚血、精神病もしくは痙攣の治療でのそれらの使用について請求されている。それらの文書は、これらの化合物についてのH3中枢ヒスタミンレセプター拮抗薬活性（これは、本出願人により請求された化合物の新規な特性である）を示唆も記載もしていない。

【0007】更に詳細には、本発明は、式(I)：

【0008】

【化36】



【0009】〔式中、R_aは、直鎖状または分岐鎖状の(C₁-C₆)アルキレン鎖を表し、Xは、W₁、-C(W₁)-W₂、-W₂-C(W₁)-、-W₂-C(W₁)W₂、-W₂-R_a-（ここで、R_aは、前記と同義である）、および-CH(OR₁)-から選択される基を表し、ここで：W₁は、酸素原子、硫黄原子、または式-NR₂-（ここで、R₂は、水素原子、直鎖状または分岐鎖状の(C₁-C₆)アルキル、アリール、アリール-（C₁-C₆)アルキル（ここで、該アルキル部分は、直鎖状または分岐鎖状である）、および直鎖状または分岐鎖状の(C₁-C₆)アシルから選択される基を表す）の基を表し、W₂は、W₁に対し定義された基を表し、R₁は、水素原子および直鎖状または分岐鎖状の(C₁-C₆)アルキル基から選択される基を表し、このときYは、アリールまたはヘテロアリール基を表すか、あるいはXは、単結合、-C(W₁)-、-W₂-C(W₁)-、-W₂-R_a-および-CH(OR₁)-（ここで、W₁、W₂、R_aおよびR₁は、前記と同義である）から選択される基を表し、このときYは、下記式：

【0010】

【化37】



【0011】〔式中、Aは、不飽和または部分的に飽和され、場合により酸素、窒素および硫黄から選択される第二のヘテロ原子を含み、場合によりオキソおよび直鎖状または分岐鎖状の(C₁-C₆)アルキルから選択され

る一個以上の基により置換されている、4〜7の環員を含む窒素含有複素環を表し、Bは、場合によりハロゲン原子ならびに基：ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、直鎖状または分岐鎖状の(C₁-C₆)アルコキシ、直鎖状または分岐鎖状の(C₁-C₆)アルキル、直鎖状または分岐鎖状のトリハロー（C₁-C₆)アルキル、直鎖状または分岐鎖状の(C₁-C₆)アシル、直鎖状または分岐鎖状の(C₁-C₆)アシルオキシ、カルボキシ、直鎖状または分岐鎖状の(C₁-C₆)アルコキシ-カルボニル、スルファニル、直鎖状または分岐鎖状の(C₁-C₆)アルキルスルファニル、およびアミノ（場合により直鎖状または分岐鎖状の(C₁-C₆)アルキル、アリールおよびアリール-（C₁-C₆)アルキル（ここで、該アルキル部分は、直鎖状または分岐鎖状である）から選択される、1個の、または2個の同一もしくは異なる基により置換されている）；から選択される1個以上の基により置換されているフェニル環を表す）の縮合二環式の基を表す）の化合物、それらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、および薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩に関するが、ただし下記化合物：2-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル-1-フェニルエタノール、3-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルアロピル-3, 4, 5-トリメトキシベンゾアート、および2-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルエチル-3, 4, 5-トリメトキシベンゾアートは、本発明の化合物に含まれない。

【0012】「アリール基」は、場合によりハロゲン原子ならびに基：ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、直鎖状または分岐鎖状の(C₁-C₆)アルコキシ、アリールオキシ、アリール-（C₁-C₆)アルコキシ（ここで、該アルコキシ部分は、直鎖状または分岐鎖状である）、直鎖状または分岐鎖状の(C₁-C₆)アルキル、直鎖状または分岐鎖状の(C₂-C₆)アルケニル、直鎖状または分岐鎖状の(C₂-C₆)アルキニル、直鎖状または分岐鎖状のトリハロー（C₁-C₆)アルキル、カルボキシ、直鎖状または分岐鎖状の(C₁-C₆)アルコキシ-カルボニル、直鎖状または分岐鎖状の(C₁-C₆)アシル、直鎖状または分岐鎖状の(C₁-C₆)アシルオキシ、スルファニル、直鎖状または分岐鎖状の(C₁-C₆)アルキルスルファニル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アミドオキシムおよびアミノ（場合により直鎖状または分岐鎖状の(C₁-C₆)アルキル、アリール、アリール-（C₁-C₆)アルキル（ここで、該アルキル部分は、直鎖状または分岐鎖状である）、および直鎖状または分岐鎖状の(C₁-C₆)アシルから選択される、それぞれ他と独立に、1個の、または2個の同一もしくは異なる基により置換されている）；から選択される、それぞれ他と独立に、1個の、または2個以上の同一もしくは異なる基により置換されている、5〜10の炭素原子

(9) 開2003-64081 (P2003-64081A)

を含む、単環または二環式芳香族系を意味すると理解される。

【0013】「ヘテロアリール基」は、5～12の環員を含み、該環系に酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される、それぞれ他と独立に、同一または異なる1～3個のヘテロ原子を含む、単環または二環式芳香族系を意味し、該系のそれぞれは、場合によりアリール基の場合に上記に記載された置換基のリストから選択される、それぞれ他と独立に、1個の、または2個以上の同一もしくは異なる基により置換されていると理解される。

【0014】「異性体」は、光学異性体、鏡像異性体およびジアステレオ異性体を含むと理解される。

【0015】アリール基の範囲内で、例として、基：フェニル、ナフチルおよびベンゾシクロブチルに言及されてよい。

【0016】ヘテロアリール基の範囲内で、例として、基：フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリル、イソキノリルなどに言及されてよい。

【0017】薬学的に許容し得る酸の範囲内で、非限定的な例として、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、アスコルビン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、ショウノウ酸などに言及されてよい。

【0018】薬学的に許容し得る塩基の範囲内で、非限定的な例として、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、tert-ブチルアミンなどに言及されてよい。

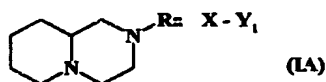
【0019】本発明の好適な化合物は、 R_a が、直鎖状の(C_2-C_6)アルキレン鎖を表す式(I)の化合物である。

【0020】本発明による好適な R_2 置換基は、水素原子、直鎖状もしくは分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキル基および直鎖状もしくは分岐鎖状の(C_1-C_6)アシル基である。

【0021】本発明の有利な変法により、好適な化合物は、式(IA)：

【0022】

【化38】



【0023】〔式中、 R_a は、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキレン鎖を表し、Xは、 W_1 、 $-C(W_1)-W_2$ 、 $-W_2-C(W_1)-$ 、 $-W_2-C(W_1)W_2$ 、 $-W_2-R_a$ （ここで、 R_a は、前記と同義である）、および $-CH(OR_1)-$ から選択され

る基を表し、ここで： W_1 は、酸素原子、硫黄原子、または式 $-NR_2-$ （ここで、 R_2 は、水素原子、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキル、アリール、アリール-(C_1-C_6)アルキル（ここで、該アルキル部分は、直鎖状または分岐鎖状である）、および直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アシルから選択される基を表す）の基を表し、 W_2 は、 W_1 に対し定義された基を表し、 R_1 は、水素原子および直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキル基から選択される基を表し、 Y_1 は、アリールまたはヘテロアリール基を表す〕の化合物である。

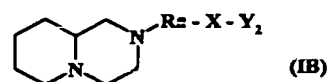
【0024】式(IA)の化合物において、本発明により好適なX置換基は、酸素原子、ならびに基： $-C(W_1)-W_2$ 、 $-W_2-C(W_1)-$ および $-N(R_2)-$ （ここで、 W_1 は、酸素原子を表し、 W_2 は、酸素原子または基 $-N(R_2)-$ を表し、そして R_2 は、式(IA)と同義である）から選択される基である。

【0025】本発明による好適な Y_1 置換基は、場合によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルコキシ、アリールオキシ、アリール-(C_1-C_6)アルコキシ（ここで、該アルコキシ部分は、直鎖状または分岐鎖状である）、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキル、直鎖状または分岐鎖状のトリハロー-(C_1-C_6)アルキル、メチレンジオキシおよびエチレンジオキシから選択される、1～3個の基により置換されているフェニル基である。

【0026】本発明の第二の有利な変法により、好適な化合物は、式(IB)：

【0027】

【化39】



【0028】〔式中、 R_a は、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキレン鎖を表し、Xは、単結合、 $-C(W_1)-$ 、 $-W_2-C(W_1)-$ 、 $-W_2-R_a$ および $-CH(OR_1)-$ （ここで、 W_1 、 W_2 、 R_a および R_1 は、式(I)と同義である）から選択される基を表し、 Y_2 は、下記式：

【0029】

【化40】



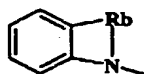
【0030】〔式中、AおよびBは、式(I)と同義である〕の基を表す〕の化合物である。

【0031】好適な Y_2 基は、下記式：

【0032】

【化41】

(10) 第2003-64081 (P2003-64081A)



【0033】(式中、Rbは、炭素、窒素および酸素から選択される2または3個の原子を含み、および/または場合によりカルボニル基を含む、飽和または不飽和直鎖を表す)の基である。

【0034】更に詳細には、本発明の好適なY₂基は、基：2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル、1H-インドール-1-イル、1H-インダゾール-1-イル、1H-ベンゾイミダゾール-1-イル、3, 4-ジヒドロ-2H-キノール-1-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-4-キノロン-1-イル、3, 4-ジヒドロ-2H-キノキサリン-1-イルおよび2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イルである。

【0035】式(I B)の化合物において、本発明による好適なX基は、単結合を意味するものである。

【0036】鏡像異性体αとβは、ラセミ混合物に対応する光学異性体を意味すると理解される。

【0037】本発明の好適な化合物は：2-[4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン、2-[4-(3, 4, 5-トリメトキシフェノキシ)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン、2-[4-(3, 4, 5-トリメトキシフェノキシ)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン、鏡像異性体α、2-[4-(3, 4, 5-トリメトキシフェノキシ)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン、鏡像異性体β、N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミン、N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミン、鏡像異性体α、N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミン、鏡像異性体β、N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル)アミン三塩酸塩、N-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル)アミン、N-(3, 5-ジクロロフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル)アミン、N-(2-クロロフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル)アミン、N-(2-クロロフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル)アミン、2-[4-(3, 4-ジヒドロ-1(2H)-キノリル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-

a]ピラジン、2-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン、2-[4-(1H-インドール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン、2-[4-(1H-インダゾール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン、2-[4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン、鏡像異性体α、2-[4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン、鏡像異性体β、3-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブトキシ)ベンゾニトリル、3-メトキシ-4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブトキシ)ベンゾニトリル、2-[4-(2, 3, 4-トリメトキシフェノキシ)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジンである。

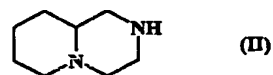
【0038】好ましくは、本発明の好適な化合物は：4-[4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル]アミノ)ベンゾニトリル、4-(3-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルプロポキシ)ベンゾニトリル、4-(3-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルプロポキシ)ベンゾニトリル、鏡像異性体α、4-(3-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルプロポキシ)ベンゾニトリル、鏡像異性体β、4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブトキシ)ベンゾニトリル、4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブトキシ)ベンゾニトリル、鏡像異性体α、4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブトキシ)ベンゾニトリル、鏡像異性体β、4-(2-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルエトキシ)ベンゾニトリルである。

【0039】好適な化合物の鏡像異性体、ジアステレオ異性体、および薬学的に許容し得る酸または塩基とのこれらの付加塩は、本発明の必須の部分を構成する。

【0040】本発明は、式(I)の化合物の製造方法にも関し、出発物質として、式(II)：

【0041】

【化42】

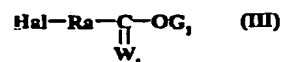


【0042】の化合物を用い、式(II)の化合物を塩基性条件下で：式(III)：

【0043】

(11) 2003-64081 (P2003-64081A)

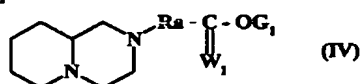
【化43】



【0044】(式中、Halは、ハロゲン原子を表し、 Ra および W_1 は、式(I)と同義であり、そして G_1 は、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキル基を表す)の化合物と反応させて、式(IV)：

【0045】

【化44】



【0046】(式中、 Ra 、 W_1 および G_1 は、前記と同義である)の化合物を得、式(IV)の化合物を加水分解し、次いで1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩と第三級アミンの存在下に、式(V)：

【0047】

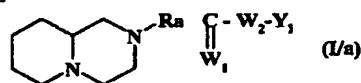
【化45】



【0048】(式中、 Y_1 は、アリールまたはヘテロアリール基を表し、そして W_2 は、式(I)と同義である)の化合物と反応させて、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/a)：

【0049】

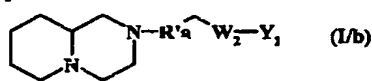
【化46】



【0050】(式中、 Ra 、 W_1 、 W_2 および Y_1 は、前記と同義である)の化合物を得、 W_1 が酸素原子を表し、そして Ra が特定の意味 R'_a を有し、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_5)アルキレン鎖を表す特定の場合において、式(I/a)の化合物を、有機合成で用いられる慣用の還元剤の作用により選択的に還元してよく、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/b)：

【0051】

【化47】



【0052】(式中、 R'_a は、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_5)アルキレン鎖を表し、そして W_2 および Y_1 は、前記と同義である)の化合物を得るか、あるいは、前記式(II)の化合物を塩基性条件下で、式(VI)：

【0053】

【化48】

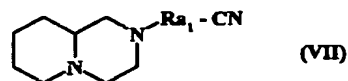


【0054】(式中、Halは、ハロゲン原子を表し、

そして Ra_1 は、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_5)アルキレン鎖または単結合を表す)の化合物と反応させて、式(VII)：

【0055】

【化49】



【0056】(式中、 Ra_1 は、前記と同義である)の化合物を得、式(VII)の化合物のシアノ官能基を慣用の条件に従い、第一級アミンへ還元し、次いで化合物をエタノール中で、式(VIII)：

【0057】

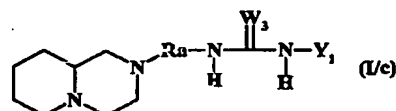
【化50】



【0058】(式中、 Y_1 は、前記と同義であり、そして W_3 は、酸素原子または硫黄原子を表す)の化合物と処理して：式(I)の化合物の特定の場合である式(I/c)：

【0059】

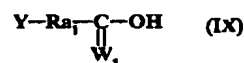
【化51】



【0060】(式中、 Ra 、 Y_1 および W_3 は、前記と同義である)の化合物を得るか、または、前記第一級アミンをカップリング条件下に、式(IX)：

【0061】

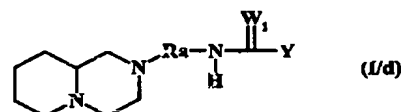
【化52】



【0062】(式中、 Y および W_1 は、式(I)と同義であり、そして Ra_1 は、前記と同義である)の化合物と処理し： Ra_1 が単結合を表す場合に、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/d)：

【0063】

【化53】



【0064】(式中、 Ra 、 W_1 および Y は、前記と同義である)の化合物を得、式(I/d)の化合物を水素化ナトリウムの存在下に、式(X)：

【0065】

【化54】



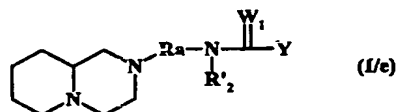
【0066】(式中、Halは、ハロゲン原子を表し、そして R'_2 は、水素原子の定義を除いて式(I)の R_2

(12) 2003-64081 (P2003-64081A)

と同義である)の化合物と処理し、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/e) :

【0067】

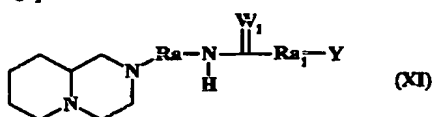
【化55】



【0068】(式中、 R_a 、 R'_2 、 W_1 および Y は、前記と同義である)の化合物を得るか、または、 R_{a1} が直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_5)アルキレン鎖を表す場合に、式(XI) :

【0069】

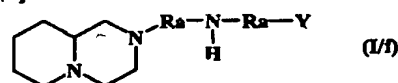
【化56】



【0070】の化合物を得、これを有機合成で用いられる慣用の還元剤で処理して、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/f) :

【0071】

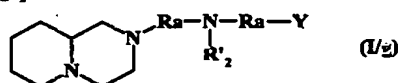
【化57】



【0072】(式中、 R_a および Y は、式(I)と同義である)の化合物を得、式(I/f)の化合物を、前述のように式(X)の化合物の作用に付してもよく、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/g) :

【0073】

【化58】



【0074】(式中、 R_a 、 R'_2 および Y は、前記と同義である)の化合物を得るか、あるいは、前記式(II)の化合物を塩基性条件下で、式(XII) :

【0075】

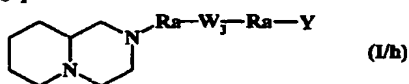
【化59】



【0076】(式中、 Y および R_a は、式(I)と同義であり、そして W_3 は、酸素原子または硫黄原子を表す)の化合物と反応させて、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/h) :

【0077】

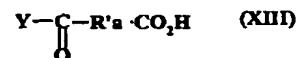
【化60】



【0078】(式中、 R_a 、 Y および W_3 は、前記と同義である)の化合物を得るか、あるいは、前記式(II)の化合物を塩基性条件下で、式(XIII) :

【0079】

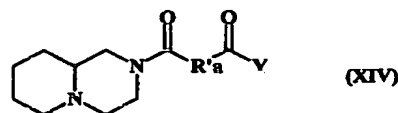
【化61】



【0080】(式中、 Y は、式(I)と同義であり、そして R'_a は、前記と同義である)の化合物と反応させて、式(XIV) :

【0081】

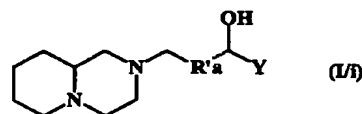
【化62】



【0082】(式中、 R'_a および Y は、前記と同義である)の化合物を得、式(XIV)の化合物を還元剤で処理して、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/i) :

【0083】

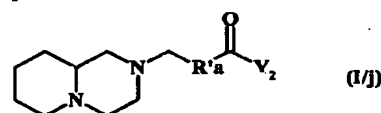
【化63】



【0084】(式中、 R'_a および Y は、前記と同義である)の化合物を得、前述のように、 Y が特定の Y_2 を表すとき、式(I/i)の化合物を、ジメチルスルホキシド、トリエチルアミンおよびオキサリルクロリドの存在下に酸化して、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/j) :

【0085】

【化64】



【0086】(式中、 R'_a および Y_2 は、前記と同義である)の化合物を得るか、または式(I/i)の化合物を、式(XV) :

【0087】

【化65】

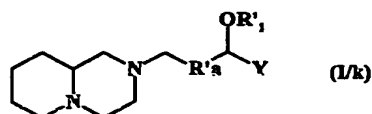


【0088】(式中、 Hal は、ハロゲン原子を表し、そして R'_1 は水素原子の定義を除いて R_1 と同義である)の化合物と反応させて、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/k) :

【0089】

【化66】

(13) 2003-64081 (P2003-64081A)



【0090】(式中、 R'_a 、 R'_{11} および Y は、前記と同義である)の化合物を得るか、あるいは、前記式(I)の化合物を塩基性条件下で、式(XVI)：

【0091】

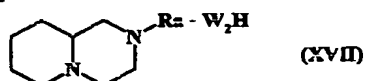
【化67】



【0092】(式中、 Hal は、ハロゲン原子を表し、そして R_a および W_2 は、式(I)と同義である)の化合物と反応させて、式(XVII)：

【0093】

【化68】



【0094】(式中、 R_a および W_2 は、前記と同義である)の化合物を得、式(XVII)の化合物を、式(XVIII)：

【0095】

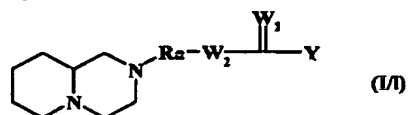
【化69】



【0096】(式中、 Hal は、ハロゲン原子を表し、 Y および W_1 は、式(I)と同義である)の化合物と処理して、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/1)：

【0097】

【化70】

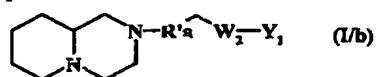


【0098】(式中、 R_a 、 W_2 、 W_1 および Y は、前記と同義である)の化合物を得、式(I/a)～(I/1)の化合物は、本発明の化合物の全体を構成し、必要ならば慣用の精製技術により精製し、適切ならば慣用の分離技術によりそれらの異性体へ分離し、そして所望ならば、薬学的に許容し得る酸または塩基とのそれらの付加塩に変換することを特徴とする方法に関する。

【0099】本発明の変法により、 W_2 が、酸素または硫黄原子の特定の意味を有する場合において、式(I/b)：

【0100】

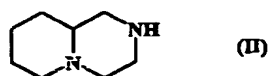
【化71】



【0101】の化合物は、式(II)：

【0102】

【化72】



【0103】の化合物から出発して、式(B1)：

【0104】

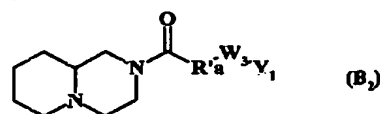
【化73】



【0105】(式中、 Y_1 は、アリールまたはヘテロアリール基を表し、 W_3 は、酸素または硫黄原子を表し、そして R'_a は、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_5)アルキレン鎖を表す)の化合物と反応させて、式(B_2)：

【0106】

【化74】



【0107】(式中、 Y_1 、 W_3 および R'_a は、前記と同義である)の化合物を得、式(B_2)の化合物を有機化学で現在使用されている還元剤で処理して、式(I)の化合物の特定の場合である式(I/b₁)：

【0108】

【化75】



【0109】(式中、 R_a は、直鎖状または分岐鎖状の(C_1-C_6)アルキレン鎖を表し、 W_3 および Y_1 は、前記と同義である)の化合物を得ることにより調製することができる。

【0110】式(XII)の化合物は、市販化合物であるか、または式(A1)：

【0111】

【化76】



【0112】(式中、 Y および R_{a1} は、前記と同義である)の化合物から出発して、式(A1)の化合物を、式(A2)：

【0113】

【化77】

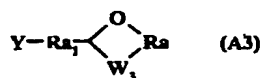


【0114】(式中、 R_a および W_3 は、前記と同義である)の化合物と反応させて、式(A3)：

【0115】

【化78】

(14) 2003-64081 (P2003-64081A)



【0116】(式中、Y、W₃、R_aおよびR_{a1}は、前記と同義である)の化合物を得、式(A3)の化合物をDIBALで処理して、式(A4)：

【0117】

【化79】



【0118】(式中、Y、R_aおよびW₃は、前記と同義である)の化合物を得、式(A4)の化合物を、塩基性媒体中で、トシルクロリドと処理して、前に定義された式(XII)の化合物を得るかのいずれかである。

【0119】式(II)、(III)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XII)、(XIII)、(XV)、(XVI)および(XVIII)の化合物は、市販製品であるか、または有機合成の慣用の方法により得ることができるかのいずれかである。

【0120】一般的に、本発明の化合物の異性体は、鏡像異性体およびジアステレオ異性体のような光学異性体を含むと理解される。更に詳細には、本発明の化合物の純粋な鏡像異性体の形は、ラセミ混合物の分割を達成することができる試薬と作用する鏡像異性体の混合物から分離することができ、該試薬は純粋な鏡像異性体の形で存在し、それは対応するジアステレオ異性体を得ることを可能にする。それらのジアステレオ異性体は、次いで結晶またはクロマトグラフィーのような当業者に周知の分離技術により分離し、次いで分離試薬を慣用の有機化学の技術を用いて除去し、純粋な鏡像異性体を得る。別の方法に関して、本発明の化合物の純粋な鏡像異性体の形は、キラルカラムでのクロマトグラフィーにより分離することができる。

【0121】ジアステレオ異性体の混合物の形で存在している本発明の化合物は、クロマトグラフィーの技術のような慣用の分離技術を用いて純粋な形で単離することができる。

【0122】いくつかの特定の場合に、本発明の化合物の調製工程は、他のものに対して鏡像異性体の一つまたはジアステレオ異性体一つの優位な生成をもたらすことができる。

【0123】H₃ヒスタミンレセプターのリガンドとしての、これらの薬理特性により、本発明の化合物は、大脳老化ならびにアルツハイマー病、パーキンソン病、ピク病、コルサコフ病および血管または他の発端の前頭もしくは大脳皮質下痴呆のような神経変性疾患に関連する認識不全の処置、ならびに感情障害、痙攣発作、注意力欠乏多動症候群、肥満症および痛みの処置に有用である。

【0124】本発明は、また、式(I)の化合物、その異性体または薬学的に許容し得る酸もしくは塩基とのそ

の付加塩の少なくとも1種を、活性成分として単独、または不活性、非毒性の薬学的に許容し得る賦形剤もしくは担体の1種以上と組み合わせて含む医薬組成物にも関する。

【0125】本発明の医薬組成物の範囲内で、更に詳細に、経口、非経口(静脈内、筋肉内または皮下)、経皮、経内、直腸、経鼻、経舌、口内、眼内または呼吸投与に適切であるそれらに言及されよう。

【0126】非経口注射のための本発明による医薬組成物は、例えば水性および非水性無菌溶液、分散液、懸濁液または乳濁液、ならびに注射し得る溶液または分散液の再構成のための無菌の粉末を含む。

【0127】固体経口投与のための本発明の医薬組成物は、例えば錠剤または糖衣錠、舌下錠、一回量小袋(サシェ)、ゼラチンカプセル、および顆粒を含み、そして液体の、経口、経鼻、口内または眼内投与のためには、例えば乳濁液、溶液、懸濁液、滴剤、シロップおよびエーロゾルを含む。

【0128】直腸または腔投与のための医薬組成物は、好適には、座薬、そして経皮投与のためのそれらは、例えば粉末、エーロゾル、クリーム、軟膏、ゲルおよび膏薬を含む。

【0129】上述の医薬組成物は、本発明を説明しているが、いかなる意味においても限定するものではない。

【0130】不活性、非毒性の薬学的に許容し得る賦形剤または担体の範囲内で、非限定的例として、希釈剤、溶剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、結合剤、膨潤剤、崩壊剤、遅延剤、滑剤、吸着剤、懸濁剤、着色剤、風味剤などに言及されよう。

【0131】有効投薬量は、患者の年齢および体重、投与の経路、用いられる医薬組成物、病気の性質と重篤度、およびいずれかの関連治療が行われているかどうかにより変化する。投薬量は、1回以上の投与で1日当たり10~1000mgの範囲である。

【0132】以下の実施例は、本発明を説明しているが、いかなる意味においても限定するものではない。

【0133】用いられた原料は、既知生成品であるか、または既知の方法により調製される。種々の調製方法が、本発明の化合物の調製で使用するための合成中間体を与える。

【0134】実施例および調製に記載された化合物の構造は、通常の分光測光技術(赤外、核磁気共鳴、質量分析など)により決定された。

【0135】融点は、コフラーのホットプレートまたは顕微鏡下のホットプレートのいずれかにより決定された。化合物が塩の形態で存在するとき、与えられた融点および相当する元素分析は、塩生成物のそれに相応する。

【0136】

【実施例】実施例1：2-[4-(3,4,5-トリメ

(15) 2003-64081 (P2003-64081A)

トキシフェノキシ) ブチル) オクタヒドロ-2H-ピリ
ド〔1, 2-a〕ピラジン二塩酸塩

工程A: エチル 4-(3, 4, 5-トリメトキシフェ
ノキシ) ブタノアート

2-ブタノン150ml中の、3, 4, 5-トリメトキシ
フェノール9.2g、炭酸カリウム14gおよびエチル
4-プロモブタノアート10.7gを24時間還流し
た。次に無機塩類を濾取し、溶媒を減圧下で留去して、
目的化合物を得た。

【0137】工程B: 4-(3, 4, 5-トリメトキシ
フェノキシ) ブタン酸

工程Aで得られた化合物7gを、エタノール100mlと
1M水酸化ナトリウム水溶液100mlの混合物中、室温
で72時間撹拌した。1M塩酸100mlで酸性にして、
反応混合物をジクロロメタンで抽出した。有機画分を硫
酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、目的生
成物を単離した。

融点: 58~60℃

元素分析:

	C	H
%計算値	57.77	6.71
%実測値	57.95	6.72

【0138】工程C: 1-[オクタヒドロ-2H-ピリ
ド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル]-4-(3,

元素分析:

	C	H
%計算値	55.87	8.04
%実測値	55.59	8.14

【0140】実施例2: 4-オクタヒドロ-2H-ピリ
ド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル-N-(3, 4,

5-トリメトキシフェニル) ブタンアミド二塩酸塩

工程A: エチル4-(オクタヒドロ-2H-ピリ
ド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル) ブチルアート
アセトニトリル250ml中の、オクタヒドロ-2H-ピ
リド〔1, 2-a〕ピラジン7g、エチル4-プロモブ
チレート14ml、および炭酸カリウム14gを室温で2
4時間撹拌した。無機塩類を濾過により除去し、溶媒を
部分真空下で留去した。残渣を2N塩酸200mlに溶解
し、ジエチルエーテル200mlで洗浄した。次に水相を
炭酸水素ナトリウムでアルカリ性にして、ジクロロメタ
ンで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥させ、部分真空下
で蒸発させて、目的生成物を得た。

【0141】工程B: 4-(オクタヒドロ-2H-ピリ
ド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル) 酪酸

工程Bで得られた化合物11.2gを水100ml、1M
水酸化ナトリウム水溶液11ml、およびエタノール10
0ml中、60℃で24時間撹拌した。次に溶媒を部分真
空下で留去し、残渣を減圧下、60℃で乾燥させて、目

元素分析:

C	H
---	---

4, 5-トリメトキシフェノキシ) ブタン-1-オン
テトラヒドロフラン150ml中の、工程Bで得られた化
合物3.5g、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-
イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテ
ラフルオロボラート4.5g、ジイソプロピルエチルア
ミン2.6ml、およびオクタヒドロ-2H-ピリ
ド〔1, 2-a〕ピラジン1.96gを、室温で24時間
撹拌した。次に溶媒を減圧下で除去し、残渣を水/ジク
ロロメタンの混合物に溶解した。有機相を硫酸ナトリウ
ムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、ジクロロメタン/メ
タノール(98/2)の混合物で溶離するシリカクロマ
トグラフィーカラムにより精製して、目的生成物を得
た。

【0139】工程D: 2-[4-(3, 4, 5-トリメ
トキシフェノキシ) ブチル) オクタヒドロ-2H-ピリ
ド〔1, 2-a〕ピラジン二塩酸塩

LiAlH₄ 0.5gを、工程Cで得られた化合物4.
2gのテトラヒドロフラン100ml溶液に加え、次に混
合物を3時間撹拌した。硫酸ナトリウムで加水分解した
後、無機塩類を濾取し、溶媒を減圧下で除去した。次に
エーテル性塩化水素を使用してエタノール50ml中で目
的生成物の塩酸塩を調製した。

融点: 245~246℃

N	Cl
6.21	15.71
6.25	15.98

的生成物を得た。

元素分析:

	C	H	N
%計算値	58.05	8.52	11.28
%実測値	57.40	8.44	10.95

【0142】工程C: 4-オクタヒドロ-2H-ピリ
ド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル-N-(3, 4, 5-
トリメトキシフェニル) ブタンアミド二塩酸塩

工程Bで得られた化合物1.2g、1-(3-ジメチル
アミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩
1.05g、および3, 4, 5-トリメトキシアニリン
0.92gのジクロロメタン50mlとジイソプロピルエ
チルアミン1.75ml溶液を、アルゴン下、室温で24
時間撹拌した。反応混合物を水50mlで洗浄し、デカン
トし、Na₂SO₄で乾燥させ、部分真空下で濃縮した。
次にエタノール20mlおよびエーテル性塩化水素溶液2
ml中、塩酸塩を調製し、目的生成物を得た。

融点: 230~232℃

N	Cl
---	----

(16) 2003-64081 (P2003-64081A)

	%計算値	56.53	7.79	9.42	11.92
	%実測値	56.63	7.88	9.16	11.94
【0143】実施例3: 4-オクタヒドロ-2H-ピリ ド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル-N-フェニルプ タンアミド					
基質としてアニリンと実施例2の工程Bで得られた化合物を使用して、手順は実施例2と同様にした。 融点: >250℃					
元素分析:					
	C	H	N	Cl	
	%計算値	57.75	7.81	11.22	18.94
	%実測値	57.74	7.71	11.11	19.55
【0144】実施例4: 4-オクタヒドロ-2H-ピリ ド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル-N-(4-プロ モフェニル)ブタンアミド二塩酸塩					
基質として4-プロモアニリンと実施例2の工程Bで得 られた化合物を使用して、手順は実施例2と同様にし た。 融点: >250℃					
元素分析:					
	C	H	N	Cl	
	%計算値	47.70	6.23	9.27	15.64
	%実測値	47.38	6.34	8.92	15.48
【0145】実施例5: N-(4-フルオロフェニル) -4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラ ジン-2-イル-ブタンアミド二塩酸塩					
基質として4-フルオロアニリンと実施例2の工程Bで 得られた化合物を使用して、手順は実施例2と同様にし た。 融点: 243~244℃					
元素分析:					
	C	H	N	Cl	
	%計算値	55.10	7.19	10.71	18.07
	%実測値	54.91	7.34	10.46	18.16
【0146】実施例6: 4-オクタヒドロ-2H-ピリ ド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル-N-(4-メチ ルフェニル)ブタンアミド二塩酸塩					
基質として4-メチルアニリンと実施例2の工程Bで得 られた化合物を使用して、手順は実施例2と同様にし た。 融点: 248~250℃					
元素分析:					
	C	H	N	Cl	
	%計算値	58.76	8.05	10.82	18.26
	%実測値	58.48	7.95	10.58	18.10
【0147】実施例7: 4-オクタヒドロ-2H-ピリ ド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル-N-(4-トリ フルオロメチルフェニル)ブタンアミド二塩酸塩					
基質として4-トリフルオロメチルアニリンと実施例2 の工程Bで得られた化合物を使用して、手順は実施例2 と同様にした。 融点: >250℃					
元素分析:					
	C	H	N	Cl	
	%計算値	51.59	6.38	9.50	16.03
	%実測値	51.76	6.48	9.36	16.14
【0148】実施例8: 4-オクタヒドロ-2H-ピリ ド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル-N-(4-メト キシフェニル)ブタンアミド二塩酸塩					
基質としてp-アニシジンと実施例2の工程Bで得られ た化合物を使用して、手順は実施例2と同様にした。 融点: 248~250℃					
元素分析:					
	C	H	N	Cl	
	%計算値	56.43	7.73	10.39	17.53
	%実測値	56.60	7.72	10.35	17.59
【0149】実施例9: 2-〔4-(2,3-ジヒドロ -1H-インドール-1-イル)-4-オキソブチル〕					
ピラジン二塩酸塩					

(17) 2003-64081 (P2003-64081A)

基質として2, 3-ジヒドロインドールと実施例2の工程Bで得られた化合物を使用して、手順は実施例2と同

元素分析:

	C	H
%計算値	60.00	7.80
%実測値	59.72	7.77

【0150】実施例10: 4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル-N-(4-tert-ブチルフェニル)ブタンアミド二塩酸塩

基質として4-tert-ブチルアニリンと実施例2の工程

元素分析:

	C	H
%計算値	61.39	8.66
%実測値	61.09	8.58

【0151】実施例11: 4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル-N-(3, 4-ジメトキシフェニル)ブタンアミド二塩酸塩

基質として3, 4-ジメトキシアニリンと実施例2の工

元素分析:

	C	H
%計算値	55.30	7.66
%実測値	55.47	7.71

【0152】実施例12: N-(1, 3-ベンゾジオキサソール-5-イル)-4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブタンアミド二塩酸塩

元素分析:

	C	H
%計算値	54.55	6.99
%実測値	54.41	7.00

【0153】実施例13: 4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル-N-(3-クロロフェニル)ブタンアミド二塩酸塩

基質として3-クロロアニリンと実施例2の工程Bで得

元素分析:

	C	H
%計算値	52.89	6.90
%実測値	52.83	6.86

【0154】実施例14: N-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブタンアミド二塩酸塩

基質として3, 5-ジクロロアニリンと実施例2の工程

元素分析:

	C	H
%計算値	48.78	6.14
%実測値	48.55	6.21

【0155】実施例15: 4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル-N-(2-メトキシフェニル)ブタンアミド二塩酸塩

基質として2-メトキシアニリンと実施例2の工程Bで

様にした。

融点: >250℃

N	Cl
10.49	17.71
10.28	17.85

Bで得られた化合物を使用して、手順は実施例2と同様にした。

融点: >250℃

N	Cl
9.76	16.47
9.64	16.41

程Bで得られた化合物を使用して、手順は実施例2と同様にした。

融点: >250℃

N	Cl
9.67	16.32
9.66	16.62

基質としてベンゾ〔1, 3〕ジオキサソール-5-イルアミンと実施例2の工程Bで得られた化合物を使用して、手順は実施例2と同様にした。

融点: >250℃

N	Cl
10.04	16.95
9.83	16.96

られた化合物を使用して、手順は実施例2と同様にした。

融点: >250℃

N	Cl
10.28	26.02
10.10	25.97

Bで得られた化合物を使用して、手順は実施例2と同様にした。

融点: >250℃

N	Cl
9.48	31.99
9.22	32.11

得られた化合物を使用して、手順は実施例2と同様にした。

融点: >250℃

(18) 2003-64081 (P2003-64081A)

元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	56.43	7.73	10.39	17.53
%実測値	56.53	7.78	10.39	17.53

【0156】実施例16: N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミン三塩酸塩

実施例2の工程Cで得られた化合物1.0gを、テトラヒドロフラン50mlに溶解し、アルゴン下、1M ボラ

ン/テトラヒドロフラン溶液5mlを加え、次に混合物を6時間還流した。4N HCl 1mlで加水分解した後、蒸発乾固し、残渣をエタノール5mlとエーテル性塩化水素1mlに溶解して、目的生成物を得た。

融点: 248~250℃

元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	51.80	7.88	8.63	21.84
%実測値	51.34	7.83	8.43	22.24

【0157】実施例17: N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル)-N-フェニルアミン三塩酸塩

基質として実施例3で得られた化合物を使用して、手順は実施例16と同様にした。

融点: >250℃

元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	54.48	8.13	10.59	26.80
%実測値	54.60	8.08	10.44	26.40

【0158】実施例18: N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル)アミン三塩酸塩

基質として実施例7で得られた化合物を使用して、手順は実施例16と同様にした。

融点: >250℃

元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	49.10	6.72	9.04	22.88
%実測値	49.14	6.92	8.85	23.08

【0159】実施例19: N-(4-プロモフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル)アミン三塩酸塩

基質として実施例4で得られた化合物を使用して、手順は実施例16と同様にした。

融点: >250℃

元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	45.45	6.57	8.83	22.36
%実測値	45.21	6.57	8.59	22.42

【0160】実施例20: N-(4-フルオロフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル)アミン三塩酸塩

基質として実施例5で得られた化合物を使用して、手順は実施例16と同様にした。

融点: >250℃

元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	52.12	7.53	10.13	25.64
%実測値	52.46	7.43	9.98	25.47

【0161】実施例21: N-(4-メチルフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル)アミン三塩酸塩

基質として実施例6で得られた化合物を使用して、手順は実施例16と同様にした。

融点: >250℃

元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	55.54	8.34	10.23	25.89
%実測値	55.83	8.29	9.98	25.64

(19) 2003-64081 (P2003-64081A)

【0162】実施例22：N-(4-メトキシフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル)アミン三塩酸塩

元素分析：

	C	H
%計算値	53.46	8.03
%実測値	53.14	8.15

【0163】実施例23：2-[4-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン三塩酸塩

元素分析：

	C	H
%計算値	56.94	7.88
%実測値	57.81	8.15

【0164】実施例24：N-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル)アミン三塩酸塩

元素分析：

	C	H
%計算値	58.34	8.90
%実測値	58.52	8.94

【0165】実施例25：N-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル)アミン三塩酸塩

元素分析：

	C	H
%計算値	52.58	7.94
%実測値	52.50	7.84

【0166】実施例26：N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-アミン三塩酸塩

元素分析：

	C	H
%計算値	51.77	7.32
%実測値	51.15	7.41

【0167】実施例27：N-(3-クロロフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル)アミン三塩酸塩

元素分析：

	C	H
%計算値	50.13	7.25
%実測値	50.01	7.28

【0168】実施例28：N-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブチル)アミン三塩酸塩

元素分析：

	C	H
%計算値	46.42	6.49
%実測値	46.67	6.53

基質として実施例8で得られた化合物を使用して、手順は実施例16と同様にした。

融点：>250℃

N	Cl
9.84	24.92
9.49	24.11

基質として実施例9で得られた化合物を使用して、手順は実施例16と同様にした。

融点：>250℃

N	Cl
9.96	25.21
9.88	24.98

基質として実施例10で得られた化合物を使用して、手順は実施例16と同様にした。

融点：>250℃

N	Cl
9.28	23.48
9.37	23.53

基質として実施例11で得られた化合物を使用して、手順は実施例16と同様にした。

融点：>250℃

N	Cl
9.20	23.28
9.36	23.20

基質として実施例12で得られた化合物を使用して、手順は実施例16と同様にした。

融点：248~250℃

N	Cl
9.53	24.13
9.16	24.15

基質として実施例13で得られた化合物を使用して、手順は実施例16と同様にした。

融点：>250℃

N	Cl
9.74	32.88
9.52	32.86

基質として実施例14で得られた化合物を使用して、手順は実施例16と同様にした。

融点：>250℃

N	Cl
9.02	38.06
8.91	37.49

(20) 頁2003-64081 (P2003-64081A)

【0169】実施例29：N-(2-メトキシフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)ブチル)アミン三塩酸塩

元素分析：

	C	H
%計算値	53.46	8.03
%実測値	53.31	8.15

【0170】実施例30：N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)ブチル)アミン三塩酸塩

工程A：N-(4-クロロフェニル)-4-(オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)ブチルアミド

基質として4-クロロアニリンと実施例2の工程Bで得られた化合物を使用して、手順は実施例2と同様にし

元素分析：

	C	H
%計算値	50.13	7.25
%実測値	50.19	7.42

【0172】実施例31：N-(2-クロロフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)ブチル)アミン三塩酸塩

工程A：N-(2-クロロフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)ブチルアミド

基質として2-クロロアニリンと実施例2の工程Bで得られた化合物を使用して、手順は実施例2と同様にし

元素分析：

	C	H
%計算値	52.34	7.44
%実測値	51.92	7.69

【0174】実施例32：N-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)ブチル)アミン三塩酸塩

工程A：N-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)ブチルアミド

基質として3, 4-ジクロロアニリンと実施例2の工程Bで得られた化合物を使用して、手順は実施例2と同様にし

元素分析：

	C	H
%計算値	46.42	6.49
%実測値	46.50	6.51

【0176】実施例33：N-ベンジル-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)ブチル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミン三塩酸塩

工程A：N-ベンジル-4-(オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ブチルアミド

基質として実施例15で得られた化合物を使用して、手順は実施例16と同様にした。

融点：>250℃

N	Cl
9.84	24.92
9.65	24.92

た。

【0171】工程B：N-(4-クロロフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)ブチル)アミン三塩酸塩

基質として前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例16と同様にした。

融点：>250℃

N	Cl
9.74	32.88
9.66	32.89

た。

【0173】工程B：N-(2-クロロフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)ブチル)アミン三塩酸塩

基質として前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例16と同様にした。

融点：>250℃

N	Cl
10.17	30.04
9.86	29.93

にした。

【0175】工程B：N-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)ブチル)アミン三塩酸塩

基質として前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例16と同様にした。

融点：>250℃

N	Cl
9.02	38.06
9.01	37.40

基質としてN-ベンジル-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミンと実施例2の工程Bで得られた化合物を使用して、手順は実施例2と同様にした。

【0177】工程B：N-ベンジル-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)ブチル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミン三塩酸塩

(21) 2003-64081 (P2003-64081A)

基質として前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例16と同様にした。

元素分析：

	C	H
%計算値	58.28	7.69
%実測値	59.44	7.80

【0178】実施例34：3, 4, 5-トリメトキシ-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブチル)-N-フェニルアニリン三塩酸塩

工程A：N-フェニル-4-(オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ブチルアミド

基質としてN-フェニル-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミンと実施例2の工程Bで得られた化合物

元素分析：

	C	H
%計算値	59.53	7.68
%実測値	59.96	7.72

【0180】実施例35：N-メチル-4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ブタンアミド二塩酸塩

実施例2で得られた化合物0.9gをテトラヒドロフラン50mlに溶解し、アルゴン下、カリウムtert-ブトキシド0.265gを加え、次に、1時間撹拌した後、ヨ

元素分析：

	C	H
%計算値	55.23	7.79
%実測値	55.05	7.87

【0181】実施例36：N-メチル-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブチル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミン三塩酸塩

1M ボラン/テトラヒドロフラン溶液10mlを、実施例35で得られた化合物0.4gのテトラヒドロフラン

元素分析：

	C	H
%計算値	52.75	8.05
%実測値	53.20	8.01

【0182】実施例37：3, 4, 5-トリメトキシ-N-(3-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプロピル)ベンズアミド二塩酸塩

工程A：2-(オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)アセトニトリル

オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン8gおよびアクリロニトリル12mlを、アセトニトリル150ml中、48時間還流した。次に溶媒を減圧下で除去し、淡い黄色の油状物11gを得た。

【0183】工程B：3-(オクタヒドロ-2H-ピリ

融点：220~222℃

N	Cl
7.28	18.43
7.51	17.51

合物を使用して、手順は実施例2と同様にした。

【0179】工程B：3, 4, 5-トリメトキシ-N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブチル)-N-フェニルアニリン三塩酸塩

基質として前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例16と同様にした。

融点：201~202℃

N	Cl
7.71	16.27
8.10	16.20

ウ化メチル0.15mlを加えた。撹拌を1時間維持し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を水/ジクロロメタンの混合物に溶解し、抽出し、デカントし、次にNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発乾固した。エタノール性塩化水素を使用して、生成物を塩酸塩に変換した。

融点：185~186℃

N	Cl
8.78	14.82
8.52	14.72

50ml溶液にアルゴン下に加え、混合物を8時間還流した。4N塩酸2mlで加水分解した後、蒸発乾固し、塩基に変換し、エタノール性塩化水素溶液を使用して、塩酸塩を調製した。

融点：214~215℃

N	Cl
8.39	21.23
8.53	21.42

ド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)プロパンアミン工程Aで得られた化合物4g、PtO₂ 0.4g、メタノール性塩化水素30mlおよびメタノール100mlをオートクレーブ中、水素圧5バール下、室温で8時間水素化した。次に触媒を濾過により除去し、濾液を蒸発させ、次に塩基に変換して、目的生成物を得た。

【0184】工程C：3, 4, 5-トリメトキシ-N-(3-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプロピル)ベンズアミド二塩酸塩ジクロロメタン200ml中、工程Bで得られた化合物

(22) 2003-64081 (P2003-64081A)

2. 1 g、3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸2. 3 g、ジイソプロピルエチルアミン3. 8 ml、および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩2. 1 gを、アルゴン下、室温で48時間撹拌した。次に混合物を水100 mlで洗浄し、 Na_2S

元素分析:

	C	H
%計算値	54. 31	7. 61
%実測値	54. 13	7. 42

【0185】実施例38: N-(3-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプロピル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)アミン三塩酸塩

1M DIBAL/トルエン溶液8 mlをアルゴン下、テトラヒドロフラン50 ml中の、実施例37の工程Cで得られた化合物0. 45 gに加え、混合物を20時間撹拌

元素分析:

	C	H
%計算値	51. 80	7. 87
%実測値	51. 46	7. 81

【0186】実施例39: 2-[4-(1H-インドール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン二塩酸塩

工程A: 1-(4-プロモブチル)-1H-インドールジメチルホルムアミド150 ml中の、インドール6 gの溶液に油中の60%水素化ナトリウム2 gを使用してナトリウムを供給し、次に1, 4-ジプロモブタン11 mlをすばやく加え、混合物を室温で一晩撹拌した。ジメチルホルムアミドを留去した後、残渣を水/ジクロロメタンの混合物に溶解し、抽出し、デカントした。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカカラム(ジクロロメタン/ヘプタン: 5/5)により

元素分析:

	C	H
%計算値	62. 49	8. 13
%実測値	62. 13	8. 14

【0188】実施例40: N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブチル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェノキシ)アセトアミド二塩酸塩

塩化アセチル0. 16 mlを、実施例16で得られた化合物0. 44 gのジクロロメタン50 mlとトリエチルアミン0. 16 mlの溶液に0℃で加え、混合物を2時間撹拌

元素分析:

	C	H
%計算値	56. 09	7. 98
%実測値	55. 71	7. 96

【0189】実施例41: N-(5-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルベンチル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェノキシ)ア

O_4 で乾燥させ、蒸発乾固し、ジクロロメタン/メタノール(98/2)の混合物で溶離するクロマトグラフィーカラムにより精製し、エタノール中でその塩酸塩に変換した。

融点: 224~225℃

N	Cl
9. 05	15. 27
9. 10	15. 37

した。4N塩酸2 mlで加水分解し、溶媒を部分真空下、蒸発により除去した後、残渣を水中のジクロロメタン50 mlと5%炭酸水素ナトリウム水溶液50 mlに溶解した。抽出し、デカントした後、有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、次に濃縮乾固した。エタノール性塩化水素を使用して残渣を塩酸塩に変換した。

融点: 247~248℃

N	Cl
8. 63	21. 84
8. 57	21. 80

精製して、目的化合物を得た。

【0187】工程B: 2-[4-(1H-インドール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン二塩酸塩

工程Aで得られた化合物1. 2 g、オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン0. 7 gおよび炭酸カリウム1. 4 gをエタノール60 ml中で24時間撹拌した。次に無機塩類を濾過により除去し、濾液を減圧下、濃縮乾固した。得られた化合物を、エタノール/塩酸/ジイソプロピルエーテルの混合物中で塩酸塩に変換し、目的生成物を単離した。

融点: >250℃

N	Cl
10. 93	18. 85
10. 85	18. 52

した。溶液を5%炭酸水素ナトリウム溶液25 mlで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固し、次に $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5)の混合物で溶離するシリカカラムにより精製した。エタノール性塩化水素溶液を使用して精製化合物を塩酸塩に変換した。

融点: >250℃

N	Cl
8. 53	14. 40
8. 27	14. 44

ミン三塩酸塩

工程A: エチル4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルバモイル)ブチラート

(23) 2003-64081 (P2003-64081A)

エチルグルタル酸クロリド 8.2 ml を、0～5℃に冷却した、3, 4, 5-トリメトキシアニリンのジクロロメタン 150 ml とトリエチルアミン 7.2 ml の溶液に滴下した。3時間攪拌した後、反応混合物を水 100 ml で洗浄し、デカントし、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固して目的生成物を得た。

【0190】工程 B: 4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルカルバモイル) 酪酸

工程 A で得られた化合物 8 g、1 M 水酸化ナトリウム溶液 50 ml、水 50 ml およびエタノール 100 ml の溶液を、50℃で 6 時間攪拌した。次にエタノールを部分真空下、蒸留により除去した。残留溶液を 1 M 塩酸を加えて酸性にし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固して、無色の油状物を得た (定量収率)。

【0191】工程 C: 5-(オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジリン-2-イル)-5-オキソ-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンタンアミド

元素分析:

	C	H
%計算値	52.75	8.05
%実測値	53.40	8.06

【0193】実施例 42: 3-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジリン-2-イル-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロピオンアミド二塩酸塩

工程 A: エチル 3-(オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジリン-2-イル)プロピオナート
オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジリン 7 g およびアクリル酸エチル 15 ml のアセトニトリル 100 ml 溶液を 24 時間還流し、次に減圧下、濃縮乾固して、目的生成物を得た。

元素分析:

	C	H	N
%計算値	64.97	10.06	11.66
%実測値	64.34	10.08	11.47

【0194】工程 B: 3-(オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジリン-2-イル)プロピオン酸
工程 A で得られた化合物 6.0 g のエタノール 50 ml と

元素分析:

	C	H
%計算値	53.33	7.38
%実測値	53.09	7.39

【0196】実施例 43: N-(3-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジリン-2-イルプロピル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミン三塩酸塩

実施例 42 の工程 C で得られた化合物 1.5 g のテトラヒドロフラン 100 ml と 1 M ボラン/テトラヒドロフ

元素分析:

工程 C で得られた化合物 3 g、オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジリン 1.4 g、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 2 g、およびジイソプロピルエチルアミン 2 ml のジクロロメタン 150 ml 溶液を、室温で 24 時間攪拌し、次に水 150 ml で洗浄し、デカントし、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固して、無色の油状物を得た。

【0192】工程 D: N-(5-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジリン-2-イルベンチル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミン三塩酸塩

1 M ボラン/テトラヒドロフラン溶液 15 ml を、アルゴン下、工程 C で得られた化合物 1.5 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液に加え、混合物を 50℃で 8 時間還流し、次に 4 N 塩酸 5 ml で加水分解した。溶媒を蒸発により除去し、次に塩基に変換した後、エタノール性塩化水素溶液を使用して塩酸塩を得た。

融点: 226～228℃

N	C 1
8. 39	21. 23
8. 27	20. 13

1 M 水酸化ナトリウム溶液 25 ml の溶液を、50℃で 5 時間加熱し、次に減圧下、濃縮乾固し、 P_2O_5 の存在下、乾燥させて目的化合物を得た。

【0195】工程 C: 3-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジリン-2-イル-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロピオンアミド二塩酸塩

工程 B で得られた化合物 6.0 g、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 4.8 g、トリメトキシアニリン 4.8 g およびジイソプロピルエチルアミン 4.7 ml のジクロロメタン 200 ml 溶液を、24 時間攪拌し、次に水 100 ml で洗浄し、デカントし、 Na_2SO_4 で乾燥させ、最後に蒸発乾固して、塩基の形態で目的生成物を得た。エーテル性塩化水素溶液を使用して塩酸塩を調製した。

融点: 249～250℃

N	Cl
9.33	15.74
9.18	16.21

ラン溶液 15 ml の溶液を、還流下、6 時間加熱し、次に 4 N 塩酸 5 ml で加水分解した。溶媒を蒸発により除去し、次に塩基に変換した後、エタノール性塩化水素溶液からの結晶化により塩酸塩を調製した。

融点: 226～228℃

(24) 頁 2003-64081 (P2003-64081A)

	C	H
%計算値	50.80	7.67
%実測値	51.37	7.99

【0197】実施例44: 2-[4-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン二塩酸塩
 工程A: エチル3-(オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)プロパノアトオクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン3.5g、およびアクリル酸エチル8mlのアセトニトリル50ml溶液を、24時間還流した。溶媒を減圧下、除去して、目的生成物を得た。

元素分析:

	C	H	N
%計算値	64.97	10.06	11.66
%実測値	64.34	10.08	11.47

【0198】工程B: 3-(オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)プロパノールLiAlH₄ 1gを、工程Aで得られた化合物3gのテトラヒドロフラン100ml溶液に少量ずつ加え、次に反応混合物を8時間攪拌し、その後加水分解し、濾過し、最後に蒸発乾固した。

【0199】工程C: 3-(オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)プロパノール4-トルエンスルホナート

元素分析:

	C	H
%計算値	55.87	8.04
%実測値	55.24	7.94

【0201】実施例45: 2-[4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルスルファニル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン二塩酸塩
 工程A: トリイソプロピル(3, 4, 5-トリメトキシフェニルスルファニル)シラン水素化ナトリウム1.12gを、トリイソプロピルシランチオール5gのテトラヒドロフラン100ml溶液に加えた。水素の発生が停止したとき、Pd(PPh₃)₄ 2.4g、トルエン100mlおよび1-ブロモ-3, 4, 5-トリメトキシベンゼン6.9gを加え、反応混合物を2時間還流し、次に減圧下で蒸発させた。CH₂Cl₂/ヘプタン(70/30)の混合物で溶離するシリカゲルのクロマトグラフィーにより目的生成物を単離した。

元素分析:

	C	H	S
%計算値	60.63	9.04	8.99
%実測値	61.12	9.19	8.38

【0202】工程B: エチル4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルスルファニル)ブチラート

工程Aで得られた化合物1.78g、CsF 0.83

N	Cl
8.89	22.49
8.87	22.40

工程Bで得られた化合物4.5g、ピリジン2.5ml、および塩化トシル4.8gのジクロロメタン100ml溶液を、室温で24時間攪拌し、次に水100mlで洗浄し、最後にCH₂Cl₂/MeOH(95/5)の混合物で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーカラムにより精製して、目的生成物を単離した。

【0200】工程D: 2-[4-(3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン二塩酸塩3, 4, 5-トリメトキシベンジルアルコール0.9gのテトラヒドロフラン100ml溶液に、油中の60%水素化ナトリウム0.25gを使用してナトリウムを供給した。水素の発生が停止したとき、工程Cで得られた化合物1.6gをテトラヒドロフラン10mlに加え、反応混合物を8時間攪拌し、次に水100mlで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固した。CH₂Cl₂/MeOH(98/2)の混合物で溶離するシリカゲル上で精製して、目的生成物を単離し、次にそれを、エタノール性塩化水素溶液を使用して塩酸塩に変換した。

融点: 182~183°C

N	Cl
6.21	15.71
6.34	16.04

5g、およびエチル4-ブロモブチラート1.1gのジメチルホルムアミド80ml懸濁液を、アルゴン下、3時間攪拌した。溶媒を蒸留により除去した後、残渣を水/ジクロロメタンの混合物に溶解し、デカントし、次に硫酸ナトリウムで乾燥させた。ジクロロメタンで溶離するシリカゲルのクロマトグラフィーにより目的生成物を単離した。

【0203】工程C: 4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニルスルファニル)酪酸

工程Bで得られた化合物1.6gの1M水酸化ナトリウム溶液25mlとメタノール25mlの溶液を、50°Cで4時間攪拌し、次に部分真空下で蒸留し、1M塩酸25mlで酸性にし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次に蒸発乾固して、目的生成物を単離した。

融点: 88~90°C

元素分析:

	C	H	S
%計算値	54.53	6.34	11.20
%実測値	54.75	6.48	11.48

【0204】工程D: 1-(オクタヒドロ-2H-ピリ

(25) 頁2003-64081 (P2003-64081A)

ド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ブタン-1-オン

基質として前記工程Cで得られた化合物を使用して、実施例1の工程Cの手順に従って生成物を得た。

【0205】工程E: 2-(4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ブチル)オクタヒドロ-

元素分析:

	C	H
計算値	53.95	7.76
実測値	54.29	7.91

【0206】実施例46: 3-(オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンタン-1-オン二塩酸塩

工程A: トリブチル(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)スタナン

1-ブロモ-3, 4, 5-トリメトキシベンゼン8g、ヘキサブチルジスタナン25ml、およびPd(PPh₃)₄ 1.8gのトルエン200ml溶液を、アルゴン下、6時間還流し、次に濃縮乾固した。残渣をジクロロメタンで溶離するシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を単離した。

【0207】工程B: 5-ブロモ-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンタン-1-オン

工程Aで得られた化合物8.5g、5-ブロモペンタノイルクロリド3.2ml、Pd₂(dba)₃ 0.3gお

元素分析:

	C	H
%計算値	57.02	7.83
%実測値	56.63	7.62

【0209】実施例47: 5-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンタノール二塩酸塩 NaBH₄ 0.1gを、実施例46の工程Cで得られた化合物0.5gのメタノール30ml溶液に1時間かけて

元素分析:

	C	H
%計算値	56.77	8.23
%実測値	56.32	8.19

【0210】実施例48: N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)ブチル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミン三塩酸塩、鏡像異性体α

【0211】実施例49: N-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)ブチル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミン三塩酸塩、鏡像異性体β

元素分析:

C H

2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン二塩酸塩

工程Dで得られた化合物0.9gのテトラヒドロフラン40mlと1M ボラン/テトラヒドロフラン溶液5mlの溶液を、8時間還流し、次に4N塩酸2mlで加水分解した。蒸発させ、塩基に変換した後、エタノール性塩化水素溶液から塩を結晶化して、目的生成物を単離した。
融点: 215~216℃

	N	S	Cl
5.99	6.86	15.17	
5.69	6.64	14.97	

よびトルエン250mlの溶液を、6時間還流し、次に冷却し、減圧下で蒸発させた。残渣をジクロロメタンで溶離するシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、目的生成物を単離した。

【0208】工程C: 3-(オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンタン-1-オン二塩酸塩

工程Bで得られた化合物1.5g、オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン0.7gおよび炭酸カリウム1.4gのアセトニトリル60ml懸濁液を、室温で24時間攪拌した。無機塩類を濾過により除去し、溶媒を減圧下、蒸留して除去した。得られた塩基を、エタノール性塩化水素溶液を使用して塩に変換して、目的生成物を単離した。

融点: >250℃

	N	Cl
6.04	15.30	
6.06	15.50	

加え、次に混合物を減圧下、蒸発乾固した。エタノール性塩化水素溶液から塩を結晶化して目的生成物を単離した。

融点: 184~185℃

	N	Cl
6.02	15.23	
6.00	15.16	

実施例16の化合物0.2gから、それをCHIRALPAK AD キラルクロマトグラフィーカラムにより分離し、実施例48および49の化合物を得た。エタノール性塩化水素溶液の作用により塩酸塩を得た。

【0212】鏡像異性体α

光学純度: >99%

融点: 248~250℃

N Cl

(26) 2003-64081 (P2003-64081A)

%計算値	51.80	7.87	8.63	21.84
%実測値	52.45	7.54	8.58	20.78

【0213】鏡像異性体 β

融点: 248~250°C

光学純度: 98.4%

元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	51.80	7.87	8.63	21.84
%実測値	52.75	7.60	8.09	20.54

【0214】実施例50: 2-[4-(3, 4, 5-トリメトキシフェノキシ)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン二塩酸塩、鏡像異性体 α

キラルクロマトグラフィーカラムにより分離し、実施例50および51の化合物を得た。エタノール性塩化水素溶液の作用により塩酸塩を得た。

【0215】実施例51: 2-[4-(3, 4, 5-トリメトキシフェノキシ)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン二塩酸塩、鏡像異性体 β
実施例1の化合物0.2gから、それをCHIRALPAK AD

【0216】鏡像異性体 α

光学純度: >99%

融点: 220~221°C

元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	55.87	8.04	6.21	15.71
%実測値	55.54	7.77	6.23	16.04

【0217】鏡像異性体 β

融点: 220~221°C

光学純度: 98.4%

元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	55.87	8.04	6.21	15.71
%実測値	55.24	7.86	6.01	15.78

【0218】実施例52: 2-[4-(3, 4-ジヒドロ-1(2H)キノリル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン三塩酸塩

2と同様にした。

工程A: 2-[4-(3, 4-ジヒドロ-1(2H)キノリル)-4-オキソブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン

【0219】工程B: 2-[4-(3, 4-ジヒドロ-1(2H)キノリル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン三塩酸塩

基質として3, 4-ジヒドロ-2H-キノリンと実施例2の工程Bで得られた化合物を使用して、手順は実施例

基質として前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例23と同様にした。

融点: 246~247°C

元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	57.73	8.31	9.62	24.34
%実測値	58.25	8.47	9.58	24.15

【0220】実施例53: 2-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン三塩酸塩

ンの混合物に溶解し、抽出し、デカントした。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカカラム(ジクロロメタン/メタノール: 95/5)により精製して、目的生成物を得た。

工程A: 1-(4-ブロモブチル)-1H-ベンゾイミダゾール

【0221】工程B: 2-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン三塩酸塩

ベンゾイミダゾール5.9gのジメチルホルムアミド150ml溶液に、油中の60%水素化ナトリウム2gを使用してナトリウムを供給し、次に1, 4-ジブロモブタン11mlを加え、混合物を室温で一晩撹拌した。ジメチルホルムアミドを留去した後、残渣を水/ジクロロメタ

前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例39と同様にした。

融点: 244~245°C

元素分析:

	C	H	N	Cl
%計算値	54.10	7.41	13.28	25.21

(27) 2003-64081 (P2003-64081A)

%実測値 54.04 7.36 13.17 25.04

【0222】実施例54：4-〔(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブチル)アミノ〕ベンゾニトリルジフマラート

実施例19で得られた化合物0.3g、Zn(CN)₂ 45mg、およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム60mgのジメチルホルムアミド40ml溶液を、アルゴン下、80℃で24時間加熱した。ジメチルホルムアミドを留去した後、残渣をシリカカラム（ジクロロメタン/メタノール：95/5）により精製して、目的生成物を得た。

融点：188～190℃

元素分析：

	C	H	N
%計算値	59.55	6.66	10.29
%実測値	59.54	6.61	9.95

【0223】実施例55：2-〔4-〔1H-インダゾ

元素分析：

	C	H
%計算値	59.22	7.85
%実測値	59.80	7.72

【0225】実施例56：4-〔(3-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプロボキシ)ベンゾニトリルジフマラート

工程A：4-〔(3-プロモプロボキシ)ベンゾニトリル]基質として4-ヒドロキシベンゾニトリルおよび1, 3-ジプロモプロパンを使用して、手順は実施例53の工程Aと同様にした。

【0226】工程B：4-〔(3-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプロボキシ)ベンゾニトリルジフマラート

基質として前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例53と同様にした。

融点：199～200℃

元素分析：

	C	H	N
%計算値	58.75	6.26	7.91
%実測値	59.19	6.30	7.85

【0227】実施例57：4-〔(3-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプロボキシ)ベンゾニトリルジフマラート、鏡像異性体α

【0228】実施例58：4-〔(3-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプロボキシ)ベンゾニトリルジフマラート、鏡像異性体β

実施例56の化合物0.5gから、それをCHIRALPAK AD キラルクロマトグラフィーカラムにより分離し、実施例57および58の化合物を得た。エタノール中でフマル酸塩を得た。

【0229】鏡像異性体α

光学純度：98.7%

ール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン二塩酸塩

工程A：4-〔(1H-ベンゾイミダゾール1-イル)酪酸

基質としてインダゾールを使用して、手順は実施例53の工程Aと同様にした。

【0224】工程B：2-〔4-〔(1H-インダゾール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン二塩酸塩

基質として前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例53と同様にした。

融点：237～238℃

	N	Cl
%計算値	14.54	18.40
%実測値	13.80	18.80

融点：180～181℃

元素分析：

	C	H	N
%計算値	58.75	6.26	7.91
%実測値	58.60	6.13	7.81

【0230】鏡像異性体β

光学純度：>99%

融点：180～181℃

元素分析：

	C	H	N
%計算値	58.75	6.26	7.91
%実測値	58.43	6.22	7.79

【0231】実施例59：4-〔(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブトキシ)ベンゾニトリルジフマラート

工程A：4-〔(4-プロモブトキシ)ベンゾニトリル]基質として4-ヒドロキシベンゾニトリルおよび1, 4-ジプロモブタンを使用して、手順は実施例53の工程Aと同様にした。

【0232】工程B：4-〔(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブトキシ)ベンゾニトリルジフマラート

前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例53と同様にした。

融点：208～210℃

(28) 頁2003-64081 (P2003-64081A)

元素分析:

	C	H	N
%計算値	59.44	6.47	7.70
%実測値	59.40	6.48	7.66

【0233】実施例60: 4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブトキシ)ベンゾニトリルジフマラート、鏡像異性体 α

【0234】実施例61: 4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブトキシ)ベンゾニトリルジフマラート、鏡像異性体 β

実施例59の化合物0.5gから、それをCHIRALPAK AD キラルクロマトグラフィーカラムにより分離し、実施例60および61の化合物を得た。エタノール中でフマル酸塩を得た。

【0235】鏡像異性体 α

光学純度: >99%

融点: 208~210°C

元素分析:

	C	H	N
%計算値	59.44	6.47	7.70
%実測値	59.28	6.36	7.78

【0236】鏡像異性体 β

光学純度: >99%

元素分析:

	C	H
%計算値	56.81	8.10
%実測値	57.50	8.10

【0240】鏡像異性体 β

光学純度: >99%

元素分析:

	C	H
%計算値	56.81	8.10
%実測値	57.29	8.24

【0241】実施例64: 4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブチル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン二塩酸塩

工程A: 4-(4-ブロモブチル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン

基質として4H-ベンゾ〔1, 4〕オキサジン-3-オンおよび1, 4-ジブロモブタンを使用して、手順は実

元素分析:

	C	H
%計算値	57.69	7.50
%実測値	57.59	7.85

【0243】実施例65: 4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン三塩酸塩

元素分析:

融点: 209~210°C

元素分析:

	C	H	N
%計算値	59.44	6.47	7.70
%実測値	59.28	6.43	7.75

【0237】実施例62: 2-[4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン三塩酸塩、鏡像異性体 α

【0238】実施例63: 2-[4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン三塩酸塩、鏡像異性体 β

実施例23の化合物1gから、それをCHIRALPAK AD キラルクロマトグラフィーカラムにより分離し、実施例62および63の化合物を得た。エタノール性塩化水素溶液の作用により塩酸塩を得た。

【0239】鏡像異性体 α

光学純度: >99%

融点: >250°C

N	Cl
9.94	25.15
9.93	25.17

融点: >250°C

N	Cl
9.94	25.15
9.89	25.29

実施例53の工程Aと同様にした。

【0242】工程B: 4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルブチル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン二塩酸塩

前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例53と同様にした。

融点: >250°C

N	Cl
10.09	17.03
10.01	17.43

基質として実施例64で得られた化合物を使用して、手順は実施例16と同様にした。

融点: 203~205°C

(29) 2003-64081 (P2003-64081A)

	C	H
%計算値	54.74	7.81
%実測値	54.56	7.94

【0244】実施例66：2-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ)ベンゾニトリルジフマラート

工程A：2-(4-プロモプトキシ)ベンゾニトリル基質として2-ヒドロキシベンゾニトリルおよび1, 4-ジプロモブタンを使用して、手順は実施例53の工程Aと同様にした。

【0245】工程B：2-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ)ベンゾニトリルジフマラート

前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例53と同様にした。

融点：154~155℃

元素分析：

	C	H	N
%計算値	59.44	6.47	7.70
%実測値	56.14	6.41	7.74

【0246】実施例67：3-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ)ベンゾニトリルジフマラート

工程A：3-(4-プロモプトキシ)ベンゾニトリル基質として3-ヒドロキシベンゾニトリルおよび1, 4-ジプロモブタンを使用して、手順は実施例53の工程Aと同様にした。

【0247】工程B：3-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ)ベンゾニトリルジフマラート

前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例53と同様にした。

融点：167~168℃

元素分析：

	C	H	N
%計算値	59.44	6.47	7.70
%実測値	59.33	6.36	7.92

【0248】実施例68：4-(2-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルエトキシ)ベンゾニトリルジフマラート

工程A：4-(2-プロモエトキシ)ベンゾニトリル基質として4-ヒドロキシベンゾニトリルおよび1, 2-ジプロモエタンを使用して、手順は実施例53の工程Aと同様にした。

【0249】工程B：4-(2-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルエトキシ)ベ

元素分析：

	C	H	N	Cl
%計算値	61.62	7.89	11.35	19.14
%実測値	61.25	7.87	11.25	19.20

	N	Cl
%計算値	9.57	24.23
%実測値	9.34	23.63

ンゾニトリルジフマラート

前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例53と同様にした。

融点：159~160℃

元素分析：

	C	H	N
%計算値	58.02	6.04	8.12
%実測値	57.98	5.87	8.13

【0250】実施例69：3-メトキシ-4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ)ベンゾニトリルジフマラート

工程A：4-(4-プロモプトキシ)-3-メトキシベンゾニトリル

基質として4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾニトリルおよび1, 4-ジプロモブタンを使用して、手順は実施例53の工程Aと同様にした。

【0251】工程B：3-メトキシ-4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ)ベンゾニトリルジフマラート

前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例53と同様にした。

融点：195~196℃

元素分析：

	C	H	N
%計算値	58.43	6.48	7.30
%実測値	58.30	6.30	7.48

【0252】実施例70：2-〔3-(1H-インドール-1-イル)プロピル〕オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン二塩酸塩

工程A：1-(3-プロモプロピル)-1H-インドール

基質としてインドールおよび1, 3-ジプロモプロパンを使用して、手順は実施例53の工程Aと同様にした。

【0253】工程B：2-〔3-(1H-インドール-1-イル)プロピル〕オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン二塩酸塩

前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例53と同様にした。

融点：246~247℃

(30) 2003-64081 (P2003-64081A)

【0254】実施例71：2-[4-(2,3,4-トリメトキシフェノキシ)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1,2-a〕ピラジン二塩酸塩

工程A：1-(4-ブプロモブトキシ)-2,3,4-トリメトキシベンゼン

基質として2,3,4-トリメトキシフェノールおよび1,4-ジブプロモブタンを使用して、手順は実施例53

元素分析：

	C	H
%計算値	55.87	8.04
%実測値	55.43	7.87

【0256】実施例72：2-メトキシ-4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1,2-a〕ピラジン-2-イルブトキシ)ベンゾニトリルジフマラート

工程A：4-(4-ブプロモブトキシ)-2-メトキシベンゾニトリル

基質として4-ヒドロキシ-2-メトキシベンゾニトリルおよび1,4-ジブプロモブタンを使用して、手順は実施例53の工程Aと同様にした。

【0257】工程B：2-メトキシ-4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1,2-a〕ピラジン-2-イルブトキシ)ベンゾニトリルジフマラート

前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例53と同様にした。

融点：164~165℃

元素分析：

	C	H	N
%計算値	64.42	4.73	9.39
%実測値	64.27	4.64	9.46

【0258】実施例73：2-[4-(1H-インドール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1,2-a〕ピラジン二塩酸塩、鏡像異性体 α

【0259】実施例74：2-[4-(1H-インドール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1,2-a〕ピラジン二塩酸塩、鏡像異性体 β

実施例39の化合物1gから、それをCHIRALPAK AD キラルクロマトグラフィーカラムにより分離し、実施例73および74の化合物を得た。エタノール中で塩酸塩を得た。

【0260】鏡像異性体 α

光学純度：>99%

【0261】鏡像異性体 β

光学純度：>98%

【0262】実施例75：1-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1,2-a〕ピラジン-2-イルブチル)-1H-インドール-5-カルボニトリルジフマラート

工程A：1-(4-ブプロモブチル)-1H-インドール-5-カルボニトリル

基質として1H-インドール-5-カルボニトリルおよび1,4-ジブプロモブタンを使用して、手順は実施例3

の工程Aと同様にした。

【0255】工程B：2-[4-(2,3,4-トリメトキシフェノキシ)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1,2-a〕ピラジン二塩酸塩

前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例53と同様にした。

融点：211~212℃

N	Cl
6.21	15.71
6.26	16.17

9と同様にした。

【0263】工程B：1-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1,2-a〕ピラジン-2-イルブチル)-1H-インドール-5-カルボニトリルジフマラート

基質として前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例39と同様にした。

【0264】実施例76：2-[4-(5-メトキシ-1H-インドール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1,2-a〕ピラジン二塩酸塩

工程A：1-(4-ブプロモブチル)-5-メトキシ-1H-インドール

基質として5-メトキシ-1H-インドールおよび1,4-ジブプロモブタンを使用して、手順は実施例39と同様にした。

【0265】工程B：2-[4-(5-メトキシ-1H-インドール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1,2-a〕ピラジン二塩酸塩

基質として前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例39と同様にした。

【0266】実施例77：2-[2-(1H-インドール-1-イル)エチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1,2-a〕ピラジン二塩酸塩

工程A：1-(2-ブプロモエチル)-1H-インドール
基質として1H-インドールおよび1,2-ジブプロモエタンを使用して、手順は実施例39と同様にした。

【0267】工程B：2-[2-(1H-インドール-1-イル)エチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1,2-a〕ピラジン二塩酸塩

基質として前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例39と同様にした。

【0268】実施例78：2-[4-(4-ブプロモフェノキシ)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1,2-a〕ピラジン二塩酸塩

工程A：1-ブプロモ-4-(4-ブプロモブトキシ)ベンゼン

基質として4-ブプロモフェノールおよび1,4-ジブプロモブタンを使用して、手順は実施例53と同様にした。

【0269】工程B：2-[4-(4-ブプロモフェノキシ)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1,2-

(31) 頁 2003-64081 (P2003-64081A)

a) ピラジン二塩酸塩

基質として前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例53と同様にした。

【0270】実施例79: 1-[4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブトキシ)フェニル]エタノンジフマラート

工程A: 2-[4-(4-(トリブチルスタンニル)フェノキシ)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン

実施例78で得られた化合物5gを、ヘキサブチルジスタンナン10ml、テトラキストリフェニルホスフィンバラジウム0.5gおよびトルエン100mlの存在下、不活性雰囲気下で2時間還流した。溶媒を蒸発させて除去し、シリカカラム(溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、95/5)により精製して目的生成物を得た。

【0271】工程B: 1-[4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブトキシ)フェニル]エタノンジフマラート

工程Aで得られた化合物0.6g、塩化アセチル85 μl 、 Pd_2dba_3 8mgおよびトルエン50mlを、不活性雰囲気下、1時間還流した。次に溶媒を蒸発させて除去し、残渣をシリカカラム(溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、95/5)により精製して、目的生成物を得て、それをエタノール/エーテルの混合物中でフマル酸塩に変換した。

【0272】実施例80: シクロプロピル[4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブトキシ)フェニル]メタノンジフマラート

実施例79の工程Aで得られた化合物およびシクロプロピルカルボン酸クロリドを使用して、手順は実施例79の工程Bと同様にした。

【0273】実施例81: シクロヘキシル[4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブトキシ)フェニル]メタノンジフマラート

実施例79の工程Aで得られた化合物およびシクロヘキサンカルボン酸クロリドを使用して、手順は実施例79の工程Bと同様にした。

【0274】実施例82: 2-メチル-1-[4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブトキシ)フェニル]-1-プロパノンジフマラート

実施例79の工程Aで得られた化合物および2-メチルプロパン酸クロリドを使用して、手順は実施例79の工程Bと同様にした。

【0275】実施例83: [4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブトキシ)フェニル](フェニル)メタノンジフマラート

実施例79の工程Aで得られた化合物および安息香酸クロリドを使用して、手順は実施例79の工程Bと同様にした。

【0276】実施例84: (1E)-1-[4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルブトキシ)フェニル]エタノンオキシムジフマラート

実施例79で得られた化合物0.33g、ヒドロキシルアミン塩酸塩0.070gおよび炭酸カリウム0.14gをエタノール20ml中、1時間還流した。次に溶媒を蒸発乾固して、残渣をシリカカラム($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、95/5)によるクロマトグラフィーに付した。目的生成物をエタノール/エーテルの混合物中でフマル酸塩に変換した。

【0277】実施例85: 2-[4-(4-エチルフェノキシ)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン二塩酸塩

実施例78で得られた化合物370mg、トリエチルアミン10ml、ヨウ化銅(I)190mg、トリメチルシリルアセチレン0.28mlおよびテトラキスフェニルホスフィン10mgを60°Cで1時間加熱した。次に反応混合物を蒸発乾固し、1M TBAF/THF溶液2mlとジクロロメタン10mlに取った。シリカ(溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、95/5)を用いたクロマトグラフィーにより精製した後、エタノール性塩化水素溶液を使用して残渣を塩酸塩に変換した。

【0278】対応する出発物質を使用して、シリカカラムによるクロマトグラフィーおよびキラルクロマトグラフィーによって精製し、下記の実施例を調製した。

【0279】実施例86: 4-[4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルベンチル)オキシ]ベンゾニトリルジフマラート、ベアA

【0280】実施例86a: 4-[4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルベンチル)オキシ]ベンゾニトリルジフマラート、鏡像異性体 α

【0281】実施例86b: 4-[4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルベンチル)オキシ]ベンゾニトリルジフマラート、鏡像異性体 β

【0282】実施例87: 4-[4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルベンチル)オキシ]ベンゾニトリルジフマラート、ベアB

【0283】実施例87a: 4-[4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルベンチル)オキシ]ベンゾニトリルジフマラート、鏡像異性体 γ

【0284】実施例87b: 4-[4-(4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルベンチル)オキシ]ベンゾニトリルジフマラート、鏡像異性体 δ

【0285】実施例88: 4-(1-メチル-4-オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-

(32) 頁 2003-64081 (P2003-64081A)

イルプトキシ) ベンゾニトリルジフマラート、ペアA
【0286】実施例88a: 4-(1-メチル-4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ) ベンゾニトリルジフマラート、鏡像異性体 α

【0287】実施例88b: 4-(1-メチル-4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ) ベンゾニトリルジフマラート、鏡像異性体 β

【0288】実施例89: 4-(1-メチル-4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ) ベンゾニトリルジフマラート、ペアB

【0289】実施例89a: 4-(1-メチル-4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ) ベンゾニトリルジフマラート、鏡像異性体 γ

【0290】実施例89b: 4-(1-メチル-4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ) ベンゾニトリルジフマラート、鏡像異性体 δ

【0291】実施例90: 4-(2-メチル-4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ) ベンゾニトリルジフマラート、ペアA

【0292】実施例90a: 4-(2-メチル-4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ) ベンゾニトリルジフマラート、鏡像異性体 α

【0293】実施例90b: 4-(2-メチル-4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ) ベンゾニトリルジフマラート、鏡像異性体 β

【0294】実施例91: 4-(2-メチル-4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ) ベンゾニトリルジフマラート、ペアB

【0295】実施例91a: 4-(2-メチル-4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ) ベンゾニトリルジフマラート、鏡像異性体 γ

【0296】実施例91b: 4-(2-メチル-4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ) ベンゾニトリルジフマラート、鏡像異性体 δ

【0297】実施例92: 4-(3-メチル-4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ) ベンゾニトリルジフマラート、ペアA

【0298】実施例92a: 4-(3-メチル-4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ) ベンゾニトリルジフマラート、鏡像異性体 α

【0299】実施例92b: 4-(3-メチル-4-オ

クタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ) ベンゾニトリルジフマラート、鏡像異性体 β

【0300】実施例93: 4-(3-メチル-4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ) ベンゾニトリルジフマラート、ペアB

【0301】実施例93a: 4-(3-メチル-4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ) ベンゾニトリルジフマラート、鏡像異性体 γ

【0302】実施例93b: 4-(3-メチル-4-オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジン-2-イルプトキシ) ベンゾニトリルジフマラート、鏡像異性体 δ

【0303】実施例94: 2-[4-(5-ブプロモ-1H-インドール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジンジフマラート
工程A: 4-ブプロモ-1-(4-ブプロモブチル)-1H-インドール

基質として5-ブプロモ-1H-インドールおよび1, 4-ジブプロモブタンを使用して、手順は実施例39と同様にした。

【0304】工程B: 2-[4-(5-ブプロモ-1H-インドール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジンジフマラート

基質として前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例39と同様にした。

【0305】実施例95: 2-{4-[5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]ブチル}オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジンジフマラート

工程A: 1-(4-ブプロモブチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-インドール

基質として5-トリフルオロメチル-1H-インドール (Heterocycles, 57,2, 2002, p. 465に記載の方法に従って調製した) および1, 4-ジブプロモブタンを使用して、手順は実施例39と同様にした。

【0306】工程B: 2-{4-[5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]ブチル}オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジンジフマラート

基質として前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例39と同様にした。

【0307】実施例96: 2-[4-(4, 6-ジクロロ-1H-インドール-1-イル)ブチル]オクタヒドロ-2H-ピリド〔1, 2-a〕ピラジンジフマラート
工程A: 1-(4-ブプロモブチル)-4, 6-ジクロロ-1H-インドール

基質として4, 6-ジクロロ-1H-インドールおよび1, 4-ジブプロモブタンを使用して、手順は実施例39

(33) 頁2003-64081 (P2003-64081A)

と同様にした。

【0308】工程B：2-〔4-（4，6-ジクロロ-1H-インドール-1-イル）ブチル〕オクタヒドロ-2H-ピリド〔1，2-a〕ピラジンジフマラート
基質として前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例39と同様にした。

【0309】実施例97：2-〔4-（5，7-ジクロロ-1H-インドール-1-イル）ブチル〕オクタヒドロ-2H-ピリド〔1，2-a〕ピラジンジフマラート
工程A：1-（4-プロモブチル）-5，7-ジクロロ-1H-インドール

基質として5，7-ジクロロ-1H-インドールおよび1，4-ジプロモブタンを使用して、手順は実施例39と同様にした。

【0310】工程B：2-〔4-（5，7-ジクロロ-1H-インドール-1-イル）ブチル〕オクタヒドロ-2H-ピリド〔1，2-a〕ピラジンジフマラート
基質として前工程Aで得られた化合物を使用して、手順は実施例39と同様にした。

【0311】本発明化合物の薬理学的研究

実施例98：NMR I マウスにおけるN¹-メチルヒスタミンの脳投与

Taylorらの方法（Biochem. Pharm., 1992, 44, 1261-1267）に従って実施された本試験の目的は、H3タイプ中樞ヒスタミンレセプターに対する拮抗薬としての本発明の化合物の生体外（ex vivo）活性を評価することである。試験化合物で腹腔内処置した後、ヒスタミンの主要な代謝産物であるN¹-メチルヒスタミンの中樞濃度を測定することにより活性を明らかにした。N¹-メチルヒスタミンの脳濃度における増加は、H3タイプ中樞

ヒスタミンレセプターの遮断によるヒスタミンの代謝回転の増加を示す。

【0312】NMR I マウス（18～20g）を本発明の化合物またはその担体（20ml/kg）により腹腔内処置した。薬理的処置の1時間後、動物を死亡させ、その脳を取り出し、液体窒素で凍結し、重量を計り、4℃で0.1N HClO₄中で均質化した。均質化生成物を遠心分離した（15000g、17分、4℃）。上澄みを回収し、アリコートに分けた。アリコートを液体窒素で凍結し、分析するまで-80℃で保存した。N¹-メチルヒスタミンの脳濃度の測定は、アッセイキットを使用して放射免疫アッセイ（RIA）により実施した。N¹-メチルヒスタミンの組織濃度は、新鮮な脳におけるμg/g単位で表した。担体で処置した動物（対照）と本発明の化合物で処置した動物とのN¹-メチルヒスタミンの脳濃度の比較は、単一要素分散分析により、必要であれば、続く補足分析（Dunnett試験）により実施した。

【0313】結果は、3～30mg/kg IPの用量で本発明の化合物が、N¹-メチルヒスタミンの内因性脳濃度を50%まで増加させることができることを示した。例としては、用量30mg/kg IPの実施例53および55が、N¹-メチルヒスタミンの内因性脳濃度をそれぞれ89%および124%まで増加させ、用量10mg/kg IPの実施例56および58が、N¹-メチルヒスタミンの内因性脳濃度をそれぞれ252%および236%まで増加させた。これらの結果は、本発明の化合物がH3タイプ中樞ヒスタミンレセプターの強力な拮抗薬であることを実証した。

【0314】

実施例99：医薬組成物

活性成分100mgの用量を含有する錠剤1000錠を調製する処方

実施例1の化合物	100 g
ヒドロキシプロピルセルロース	20 g
ポリビニルピロリドン	20 g
小麦デンプン	150 g
乳糖	900 g
ステアリン酸マグネシウム	30 g

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	(参考)
A 6 1 P 25/28		A 6 1 P 25/28	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
(72)発明者	ギョーム・ボワソネ フランス国、91400 オルセイ、リュエ ル・デ・ソール 7	(72)発明者	ジャン＝ジル・バルマンティエ フランス国、92130 イスイ・レ・ムリノ リュ・ドゥ・ラ・デファンヌ 25

(34) 2003-64081 (P2003-64081A)

(72)発明者 ビエール・レストージュ
フランス国、78170 ラ・セル・サン・ク
ルド、アレ・ドゥ・ラ・グラン・ド・テール
9

(72)発明者 ブリアン・ロッカー
フランス国、78290 クロワシ・シュ
ル・セヌ、リュ・モーリス・ベルト 1
/3

Fターム(参考) 4C065 AA03 BB12 CC01 DD02 EE02
HH01 KK09 PP03 PP09 PP10
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB09
MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA08
ZA16 ZA70 ZC13

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**